



HEPARINOTERAPIA

sub redacția
ALEXANDRU CIOCÂLTEU

11333.286

Editura **INFO** *Medica*

Sub redacția
ALEXANDRU CIOCÂLTEU

I. INTRODUCERE

II. HEMOSTAZA FIZIOLOGICĂ

III. HEPARINOTERAPIA

1. Istoric

2. Heparine

3. Heparinele cu greutate moleculară mică

HEPARINOTERAPIA

IV. HGMM ÎN PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL
TROMBOZELOR VENOASE

V. HGMM ÎN CARDIOLOGIE

VI. HGMM ÎN



063155
B.C.U. - IASI

INFO Medica

1999

CUPRINS

I. INTRODUCERE.....	5
II. HEMOSTAZA FIZIOLOGICĂ	7
III. HEPARINOTERAPIA.....	13
1. Istoricul heparinoterapiei	13
2. Heparina nefracționată.....	15
3. Heparinele cu greutate moleculară mică (hgmm)	21
3.1. Dalteparina sodică (Fragmin).....	25
3.2. Enoxaparina (Clexane, Lovenox).....	38
3.3. Nadroparina calcică (Fraxiparine)	44
3.4. Reviparina sodică (Clivarine)	58
IV. HGMM ÎN PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOZELOR VENOASE	69
V. HGMM ÎN CARDIOLOGIE.....	85
VI. HGMM ÎN HEMODIALIZĂ	99

La realizarea acestei lucrări au colaborat:

Prof. Dr. Alexandru Ciocâlțeu - Clinica de Nefrologie și Dializă, Spitalul Clinic "Sf. Ioan" , UMF "Carol Davila"

Prof. Dr. Cornel Dragomirescu - Clinica de Chirurgie, Spitalul Clinic "Sf. Ioan" , UMF "Carol Davila"

Prof. Dr. Dan Georgescu - Clinica Medicală, Spitalul Clinic "Sf. Ioan" , UMF "Carol Davila"

Prof. Dr. Irinel Popescu - Clinica Chirurgie Generală, Spitalul Clinic Fundeni , UMF "Carol Davila"

Prof. Dr. Eduard Apetrei - Clinica de cardiologie Spitalul Clinic Fundeni, UMF "Carol Davila"

Prof. Dr. Nicolae Gorun - Secția Ortopedie, Spitalul Clinic "Sf. Ioan"

Prof. Dr. Marin Angelescu - Clinica Chirurgie, Spitalul Colțea, UMF "Carol Davila"

Dr. Victor Popescu - medic primar ATI, Spitalul Clinic "Sf. Ioan"

Dr. Marin Stancu - medic primar cardiologie, Spitalul Clinic "Sf. Ioan"

Dr. Daniela Rădulescu - Clinica de Nefrologie și Dializă, Spitalul Clinic "Sf. Ioan" , UMF "Carol Davila"

Dr. Cristiana David - Clinica de nefrologie și Dializă, Spitalul Clinic "Sf. Ioan" , UMF "Carol Davila"

Dr. Petru Toma - medic primar ATI, Spitalul Bucur

Dr. Victor Culman- medic primar ATI, Spitalul Clinic "Sf. Ioan"

Dr. Florin Turcu - Clinica de Chirurgie, Spitalul Clinic "Sf. Ioan", UMF "Carol Davila"

Conf. Dr. Ion Fulga - Catedra de Farmacologie, UMF "Carol Davila"

II. HEMOSTAZĂ FIZIOLOGICĂ

I. INTRODUCERE

Hemostaza constă dintr-un lanț de evenimente biochimice care mențin fluiditatea sângelui. Ea cuprinde mai multe etape ce se succed în timp.

Timp de 50 ani, heparina nefracționată a reprezentat singurul anticoagulant disponibil pe cale parenterală, devenind medicament indispensabil în numeroase afecțiuni acute, adesea amenințătoare de viață. Datorită heterogenității moleculei de heparină, tratamentul se însoțește adesea de efecte secundare (în special hemoragice) care necesită măsuri suplimentare terapeutice sau necesită întreruperea heparinoterapiei. Acesta a fost motivul pentru care, de peste 3 decenii, s-au efectuat cercetări asidue care au dus la fragmentarea moleculei de heparină standard și obținerea de substanțe cu greutate moleculară mai mică având efect predominant anti factor Xa. Heparinele cu greutate moleculară mică reușesc să întrunească cea mai mare parte din avantajele terapeutice ale heparinei standard în condițiile minimalizării efectelor sale secundare. Pe piața internațională, heparinele cu greutate moleculară mică s-au impus de peste un deceniu, înlocuind treptat heparina standard în multe scheme de tratament.

În cartea de față sunt prezentate indicațiile actuale a patru din heparinele cu greutate moleculară mică (dalteparina, enoxaparina, nadroparina, reviparina).

În țesuturile învecinate. Ca răspuns se produce vasoconstricție locală indusă prin reflex axonic al cărui suport biochimic este serotonina; la vasoconstricție participă și eliberarea, din celula endotelială lezată, de endotelină, substanță puternic vasoconstrictoare.

Faza vasculară are rolul de a reduce mărimea leziunii vasului, deci a pierderii de sânge din circulație dar este eficientă în oprirea sângerării numai dacă vasul este mic; este urmată de faza trom-

II. HEMOSTAZA FIZIOLOGICĂ

Hemostaza constă dintr-un lanț de evenimente biochimice care mențin fluiditatea sângelui. Ea cuprinde mai multe etape ce se succed la intervale de zecimi de secunde:

1. *Faza vasculară*
2. *Faza trombocitară*
3. *Faza de activare a factorilor de coagulare (coagularea propriu-zisă, timpul plasmatic al coagulării)*
4. *Faza de fibrinoliză*
5. *Faza de acțiune a sistemului reticulohistiocitar care epurează din circulație monomerii de fibrină, produșii de degradare ai fibrinei și factorii coagulării aflați în exces*
6. *Faza reologică în care fluxul sanguin spală locul leziunii endoteliale, îndepărtând trombocitele, factorii de coagulare și de fibrinoliză*
7. *Faza de acțiune a factorilor antitrombotici naturali*

1. Faza vasculară

Primum movens al declanșării hemostazei este reprezentat de lezarea integrității peretelui vascular, dispariția barierei endoteliale și extravazarea sângelui în țesuturile învecinate. Ca răspuns se produce vasoconstricție locală indusă prin reflex axonic al cărui suport biochimic este serotonina; la vasoconstricție participă și eliberarea, din celula endotelială lezată, de endotelină, substanță puternic vasoconstrictoare.

Faza vasculară are rolul de a reduce mărimea leziunii vasului, deci a pierderii de sânge din circulație dar este eficientă în oprirea sângerării numai dacă vasul este mic; este urmată de faza trom-

bocitară a hemostazei. Staza sanguină locală produsă secundar vasoconstricției permite plachetelor din circulație să se margineze (să treacă din centrul fluxului sanguin către periferia sa) și, de asemenea, dă posibilitatea reacțiilor enzimatice locale să aibă loc.

2. Faza trombocitară

Cuprinde 3 etape: aderarea, agregarea și secreția trombocitară cu eliberarea de mediatori ai coagulării în circulația sanguină.

Aderarea trombocitelor la locul leziunii vasculare este un fenomen electrostatic. În mod normal, trombocitele sunt încărcate electronegativ la fel ca și endoteliul vascular intact, ceea ce previne aderarea lor de peretele vasului. În momentul creării unei breșe vasculare, celulele endoteliale devin electropozitive și atrag trombocitele circulante. După aderare, trombocitele ajung în spațiul subendotelial unde sunt legate de fibrele de collagen și puse în contact cu factorul von Willebrand eliberat de celulele endoteliale lezate, factor ce se leagă de trombocite printr-un receptor specific: glicoproteina Ib. În continuare, aderarea trombocitelor este "întărită" de alte 2 procese:

- secreția de către celula endotelială de fibronectină care se leagă de factorul von Willebrand, mărindu-i capacitatea de aderare la membrana trombocitului;
- atașarea fibrinogenului circulant la suprafața trombocitelor, cu realizarea unor punți macromoleculare între trombocite.

Agregarea plachetară se produce în 2 faze:

- eliberarea din trombocitele aderate de ADP, factor puternic agregant
- eliberarea de tromboxan A₂ din fosfolipidele membranei plachetare degradate în prezența ciclooxygenazei; acesta determină contracția citoscheletului trombocitar precum și contracția fibrelor musculare din media vasului.

Ca urmare a acestor procese, trombocitul își pierde morfologia normală (membrana devine neregulată, cu spiculi care favorizează agregarea trombocitelor între ele) și secretă toate substanțele intracelulare: ioni de calciu, factorii 3 și 4 trombocitari, serotonină, factorul de creștere trombocitar.

Finalul acestor evenimente este formarea trombusului alb, plachetar care este reprezentat de o masă amorfă de trombocite lezate și care acoperă leziunea vasculară. Acest trombus "temporar" este rapid spălat de forța curentului sanguin, nefiind eficient în oprirea sângerării decât în leziunile vasculare mici. Faza vasculară și cea trombocitară realizează hemostaza primară. Finalizarea hemostazei necesită formarea trombusului roșu prin timpul plasmatic al coagulării.

3. Faza de activare a factorilor coagulării

Coagularea se poate desfășura pe calea sistemului intrinsec și pe calea sistemului extrinsec (*figura 1*).

Calea intrinsecă începe în zona subendotelială: în prezența masei trombocitare agregate la nivelul leziunii și a fibrinogenului este activat factorul XII Hageman; reacția este stimulată de 2 proteine plasmatică: prekalicreina transformată de factorul Hageman în kalicreină și de kininogen. În lipsa acestor două proteine, reacția are loc la o rată mult mai redusă. Urmează activarea factorului XI, apoi a factorului IX. Factorul IX activat (IXa), împreună cu factorul XIIIa și cu factorul 3 plachetar formează un complex ce activează factorul X.

Calea extrinsecă este inițiată de eliberarea la nivelul țesuturilor lezate a unui fosfolipid: tromboplastina tisulară care activează factorul VII iar acesta, la rândul lui, activează factorul X.

Din momentul activării factorului X, coagularea parcurge o cale comună căii intrinseci și celei extrinseci. Factorul Xa, factorul Va (activat de proteinele plasmatică C și S), factorul 3 plachetar și calciul formează un complex cu acțiune protrombinazică care va scinda

protrombina (factorul II) în trombină (factorul IIa). Trombina este o protează foarte activă și acționează asupra legăturilor arginină-arginină din molecula de fibrinogen, cu formarea de monomeri de fibrină și fibrinopeptidele A și B (FPA și FPB). Sub acțiunea factoru-

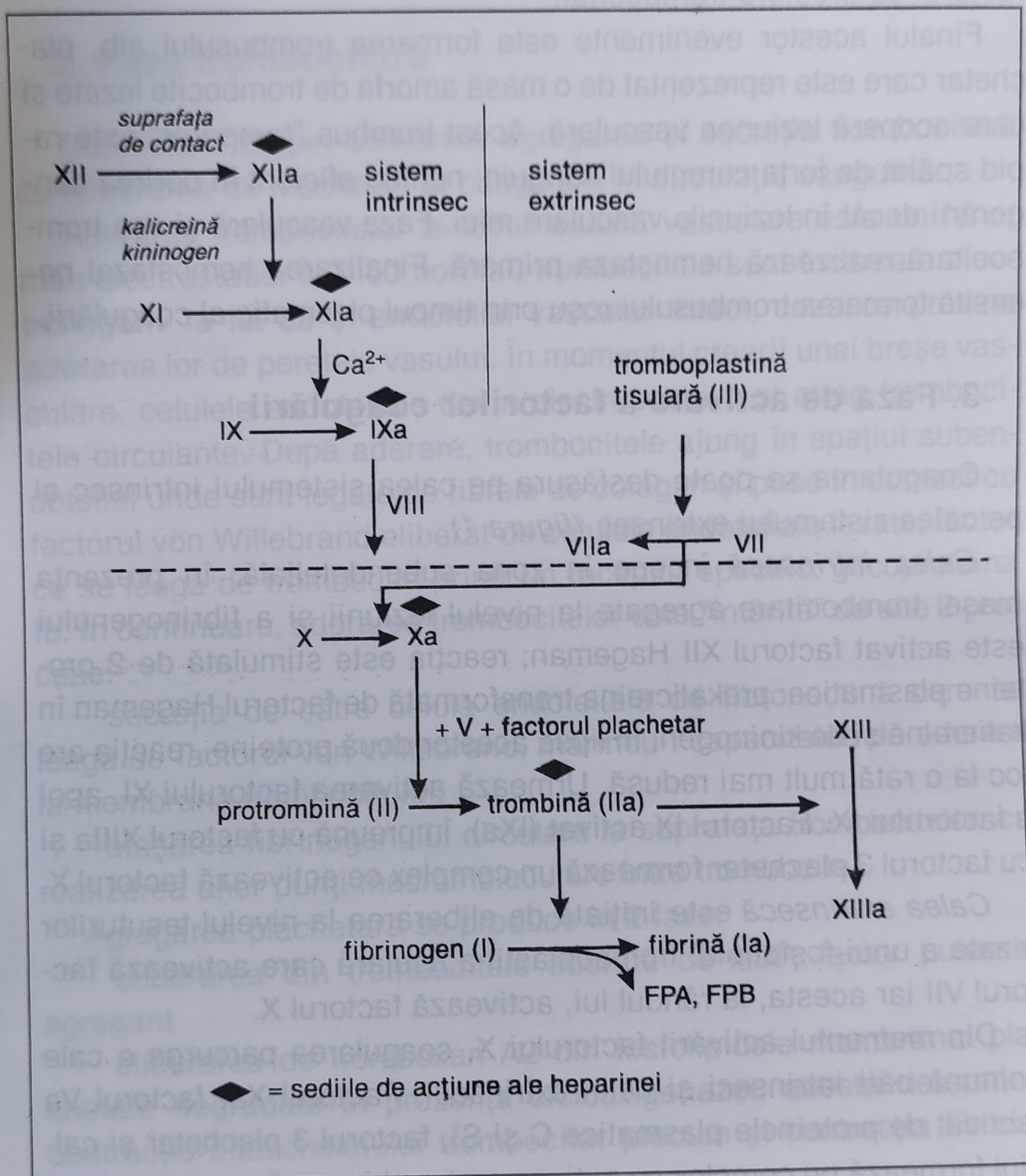


Figura 1. Cascada enzimatică a coagulării

lui XIIIa (stabilizator al fibrinei) monomerii de fibrină polimerizează; rezultă o rețea tridimensională de fibrină în ochiurile căreia sunt prinse masa trombocitară și hematii din circulația sanguină, cu formarea, în final, a cheagului roșu, definitiv.

4. Faza de fibrinoliză

Fibrina este digerată de o protează serică - plasmina - în monomeri de fibrină. Plasminogenul - secretat la nivelul hepatocitelor - este transformat în plasmină de către activatorul tisular al plasminogenului, secretat de către celulele endoteliale de care este atașată trombina; el este absorbit în rețeaua de fibrină și acționează numai asupra plasminogenului din interiorului trombusului, nu și asupra plasminogenului circulant. Plasmina care scapă în circulație din rețeaua de fibrină este neutralizată rapid de către un factor inhibitor al plasminei secretat de trombocite.

Fibrinoliza are rol de limitare a dimensiunilor trombusului pentru prevenirea obstruării lumenului vascular de către acesta.

5. Faza de acțiune a sistemului reticulohistiocitar (SRH)

Monocitele-macrofagele din SRH al ficatului, splinei, măduvei osoase, ganglionilor captează monomerii de fibrină, produșii de degradare ai fibrinei și factorii coagulării care depășesc concentrația normală în plasmă.

6. Faza reologică

Intervine atunci când capacitatea de epurare a SRH este insuficientă: fluxul de sânge spală resturile de molecule rămase la locul formării cheagului.

7. Faza de acțiune a anticoagulanților naturali

Factorii anticoagulanți naturali sunt molecule proteice aflate în plasmă al căror rol este de a menține hemostaza în limite fiziologice. Fiecare fază a hemostazei are antagonistul său specific:

a. în faza plachetară:

- tromboxanul A₂ este antagonizat de prostaciclina produsă de celulele endoteliale

- ADP din zona endotelială este inactivat de către AMP-ciclic

b. în faza plasmatică a hemostazei:

- trombina este antagonizată de antitrombina III (sintetizată la nivelul hepatocitului) care inactivează și factorii XIa, IXa și Xa; antitrombina III are drept cofactor heparina

- proteina C, sintetizată în ficat, dependent de vitamina K, are acțiune antitrombotică prin inhibarea factorilor VIIIa și Va și acțiune antifibrinolică prin stimularea eliberării din celulele endoteliale de activator tisular al plasminogenului. Ea se fixează la nivelul celulei endoteliale pe un receptor specific - trombomodulin - și este activată de prezența trombinei

- trombina însăși poate fi considerată un anticoagulant natural prin capacitatea de a inhiba factorul V atunci când se fixează de trombomodulinul celulelor endoteliale.

Figura 1. Cascadă enzimatică a coagulării

III. HEPARINOTERAPIA

1. Istoricul heparinoterapiei

Timp de 50 ani, heparina nefracționată a fost singurul anticoagulant folosit în tratamentul și profilaxia bolilor tromboembolice. A fost descoperită întâmplător în 1916, cu ocazia cercetărilor pentru identificarea unor substanțe procoagulante, de către Jay McLean, student la medicină - dar au mai durat încă 20 ani până ca ea să fie introdusă în practica curentă. Patru cercetători sunt considerați părinții heparinei:

1916 - **Jay McLean** (Baltimore) - descoperire întâmplătoare

1917-1922 - **Holt Howell** (Baltimore) - descrierea pentru prima dată și extragerea din ficat de câine; o denumeste "heparină" de la grecescul *hepar*, însemnând ficat; începe să folosească heparina dar numai ca agent anticoagulant al sângelui recoltat pentru analize

1933 - **Charles Best** (Toronto) - realizarea procesului industrial de extracție a heparinei din plămânul de bovine

1935 - **Jorpes** (Stockholm) - descoperirea structurii chimice

Ulterior, numeroși cercetători au definitivat caracteristicile chimice și modul de acțiune al heparinei asupra factorilor plasmatici ai coagulării:

1937-1938 - Crafoord, Murray și Best - administrarea de heparină intravenos în profilaxia trombozelor venoase

1939-1968 - Brinkhous, Abildgaard - identificarea antitrombinei III

1973 - Rosenberg - caracterizarea complexului heparină-antitrombină III

1975 - Kakkar - administrarea subcutanată de heparină în profilaxia trombozelor venoase profunde; introducerea conceptului de heparinoterapie cu doze mici; fabricarea heparinei calcice

Tratamentul anticoagulant cu heparină are numeroase neajunsuri datorită heterogenității chimice și farmacologice a produsului, existând mari variații ale efectului anticoagulant între diferiți indivizi sau chiar la aceeași persoană. Din acest motiv ca și din cauza numeroaselor efecte secundare, în ultimele decenii, heparina a fost înlocuită în practica curentă cu substanțe cu greutate moleculară mică a căror eficiență este egală sau mai bună decât a heparinei, iar efectele secundare sunt mai reduse.

Andersson (1976) și Thunberg (1979) au demonstrat că fiecare din polimerii cu greutate moleculară diferite din componența heparinei are un anumit efect asupra diferiților factori implicați în sistemul plasmatic al coagulării și doar o mică fracțiune din molecula heparinei se combină cu antitrombina III, fiind singura responsabilă de activitatea anticoagulantă a heparinei. Astfel s-a născut ideea fracționării moleculei de heparină și a obținerii unor substanțe cu greutate moleculară mai mică cu proprietăți biologice diferite de ale heparinei standard. Această idee s-a bazat pe ipoteza că inhibiția factorului Xa ar fi expresia efectului antitrombotic al heparinei, iar inhibiția factorului IIa al efectului anticoagulant; fracționarea heparinei și extragerea moleculelor cu greutate moleculară mică cu efect predominant pe factorul Xa ar permite menținerea efectului antitrombotic cu reducerea, în același timp, a efectelor secundare hemoragice.

În 1978, Jean Choay extrage, prin fracționarea moleculei standard de heparină, prima heparină cu greutate moleculară mică, denumită CY 216, cunoscut și comercializat ulterior ca Fraxiparine; acesta începe să fie folosit în practica curentă de-abia din anii '80. Prima heparină cu greutate moleculară mică comercializată internațional a fost Fragmin (dalteparin) în 1985. Ulterior s-au extras numeroase alte substanțe prin fracționarea (alegerea unor anumitor lanțuri polizaharidice din componența heparinei) sau fragmentarea (scurtarea

tuturor lanțurilor din componența heparinei prin procese chimice sau enzimatice) heparinei.

2. Heparina nefracționată

*Structură chimică

Heparina este un complex mucopolizaharidic anionic care se extrage din plămânul de bovine sau din mucoasa intestinală de porcine; este un polimer cu greutate moleculară de 15.000-20.000 daltoni, format din 8-15 secvențe a 2 dizaharide - D-glucozamină-acid-L-iduronic și D-glucozamină-acid-L-glucuronic, cuprinzând grupări acide sulfat și carboxil (*figura 2*).

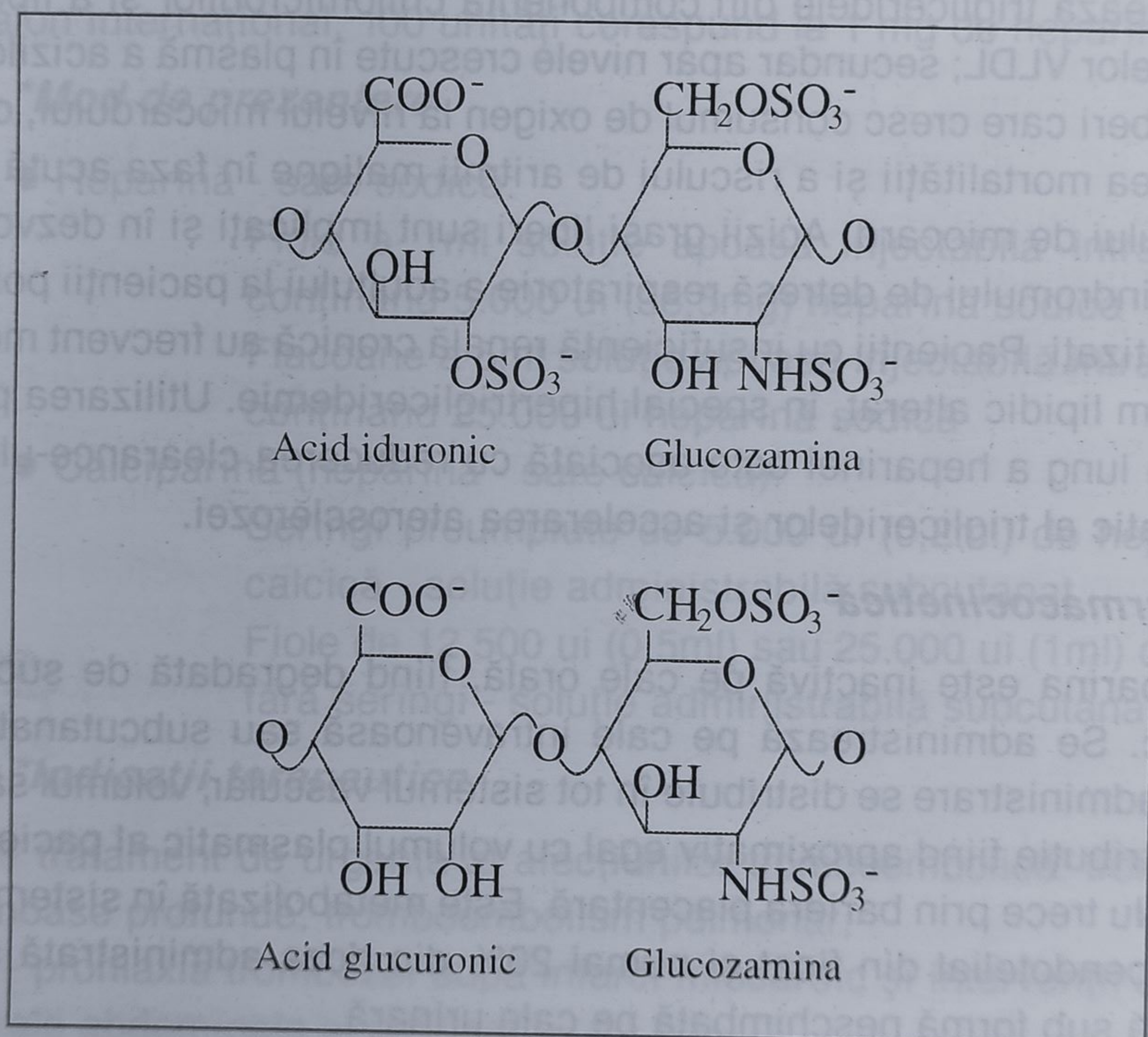


Figura 2. Dizaharidele din structura heparinei

****Mecanism de acțiune***

Heparina nu dizolvă un trombus deja format dar împiedică creșterea acestuia și permite mecanismelor fiziologice ale organismului să lizeze cheagul. Are efect anticoagulant și antitrombotic rapid, de durată relativ scurtă și se datorează cuplării sale cu un cofactor, o alfa 2-globulină plasmatică, antitrombina III. În lipsa heparinei, antitrombina III inactivează lent factori ai coagulării: trombina, factorii XIIa, XIa, VIIa, Xa, plasmina, kalicreina; prin cuplarea cu heparina, ea își modifică conformația și afinitatea sa pentru factorii mai sus menționați crește foarte mult.

Heparina clarifică plasma lipemică, efect exercitat prin intermediul lipoproteinlipazei, enzimă care, eliberată din țesuturi, hidrolizează trigliceridele din componența chilomicronilor și a lipoproteinelor VLDL; secundar apar nivele crescute în plasmă a acizilor grași liberi care cresc consumul de oxigen la nivelul miocardului, cu creșterea mortalității și a riscului de aritmii maligne în faza acută a infarctului de miocard. Acizii grași liberi sunt implicați și în dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie a adultului la pacienții politraumatizați. Pacienții cu insuficiență renală cronică au frecvent metabolism lipidic alterat, în special hipertrigliceridemie. Utilizarea pe termen lung a heparinei este asociată cu reducerea clearance-ului plasmatic al trigliceridelor și accelerarea aterosclerozei.

****Farmacocinetică***

Heparina este inactivă pe cale orală, fiind degradată de sucul gastric. Se administrează pe cale intravenoasă sau subcutanată. După administrare se distribuie în tot sistemul vascular, volumul său de distribuție fiind aproximativ egal cu volumul plasmatic al pacientului. Nu trece prin bariera placentară. Este metabolizată în sistemul reticuloendotelial din ficat și numai 20% din doza administrată se elimină sub formă neschimbată pe cale urinară.

Timpul de înjumătățire al concentrației plasmatice variază direct proporțional cu doza administrată; cu cât doza este mai mare, cu atât concentrația plasmatică a heparinei scade mai lent. Timpul de înjumătățire este de circa 1 oră după o doză de 100 UI/kg și de circa 2 ore după administrarea a 400 UI/kg. Datorită heterogenității structurale a heparinei, timpul de înjumătățire plasmatic poate varia până la 10 ori la diferiți indivizi la aceleași doze. Pacienții cu tromboembolism pulmonar au timpul de înjumătățire al heparinei mult mai scurt decât cei cu tromboze venoase periferice și necesită doze mai mari.

Deoarece compoziția diferitelor preparate de heparină este diferită, aceasta se dozează biologic. O unitate internațională corespunde activității anticoagulante specifice produsă de 0,0077 mg etalon internațional. 100 unități corespund la 1 mg de heparină.

***Mod de prezentare**

- Heparină - sare sodică:

Fiole a 1ml soluție apoasă injectabilă intravenos
conținând 5.000 ui (38,5mg) heparină sodică

Flacoane a 5ml soluție apoasă injectabilă intravenos
conținând 25.000 ui heparină sodică

- Calciparină (heparină - sare calcică):

Seringi preumplute de 5.000 ui (0,2ml) de heparină
calcică - soluție administrabilă subcutanat

Fiole de 12.500 ui (0,5ml) sau 25.000 ui (1ml) cu sau
fără seringi - soluție administrabilă subcutanat

***Indicații terapeutice**

- tratament de urgență al afecțiunilor tromboembolice: tromboze venoase profunde, tromboembolism pulmonar;
- profilaxia trombozei după infarct miocardic și intervenții chirurgicale abdominale și pelvine;
- coagulopatie sistemică;

- anticoagularea sângelui în chirurgia cardiacă și a vaselor mari pentru circulația extracorporeală;
- anticoagularea sângelui în hemodializă;
- in vitro, la recoltarea sângelui pentru analize chimice;
- tratamentul emboliei grăsoase;

***Contraindicații**

- alergie specifică;
- sângerare activă;
- discrazii sanguine hemoragice: hemofilie, trombocitopenie;
- hemoragie intracraniană;
- endocardită lentă;
- tuberculoză activă;
- ulcer gastroduodenal activ;
- hipertensiune arterială severă;
- iminență de avort;

Heparina trebuie întreruptă în timpul și după intervențiile chirurgicale pe creier, ochi, măduva spinării; nu se administrează pacienților cărora li se efectuează puncție lombară sau rahianestezie. La gravide - deși nu trece bariera placentară - heparina trebuie indicată numai în cazurile absolut necesare, evaluând raportul riscuri-beneficii.

În timpul tratamentului cu heparină trebuie evitate injecțiile intramusculare și subcutanate.

Asocierea cu antiagregante plachetare sau/și cu anticoagulante cumarinice trebuie atent monitorizată datorită riscului crescut de accidente hemoragice.

Administrarea în perfuzie se face prin diluarea în soluție glucozată izotonă, evitându-se amestecul cu alte medicamente, heparina prezentând numeroase incompatibilități cu alte substanțe; soluția pentru perfuzie nu trebuie să aibă un pH prea acid.

** Mod de administrare; monitorizarea terapiei*

Heparina se administrează fie pe cale intravenoasă - în bolus sau în perfuzie continuă - fie pe cale subcutanată. În general, pe cale intravenoasă se administrează o doză inițială de 10.000 ui heparină sodică urmată de 5.000-10.000 ui la fiecare 4-6 ore. La copii se administrează inițial 100 ui/kg, apoi 50-100 ui la fiecare 4 ore. În perfuzie se administrează inițial 5.000-10.000 ui heparină sodică urmată de 1.000 ui/oră cu debit constant. În scop profilactic se administrează subcutanat heparină calcică câte 5.000 ui la fiecare 8-12 ore.

Tratamentul cu heparină necesită monitorizarea unor constante biologice atunci când se administrează în doză mare; când se administrează în doze mici, în scop profilactic, aceste teste nu sunt necesare.

1. Teste de coagulare, în ordinea crescândă a sensibilității:

- timpul de coagulare (Lee-White) - trebuie menținut de 2-3 ori mai mare decât valoarea normală sau timpul de recalcifiere (Howell) care trebuie menținut de 2-2,5 mai mare decât valoarea normală;
- timpul de tromboplastină parțială activat care trebuie menținut de 2 ori mai mare decât valoarea normală;
- timpul de trombină a cărui valoare nu trebuie să depășească de 2-3 ori valoarea normală;
- heptest.

Controlul sângelui se face înaintea injectării, zilnic sau de 2 ori pe zi la începutul tratamentului. Toate aceste teste sunt ușor de efectuat, ieftine dar sunt nespecifice și nu dau siguranță maximă terapiei; ele pot fi alterate și din alte motive decât terapia cu heparină. Cel mai frecvent utilizat în Europa este timpul de trombină, iar în SUA, timpul de tromboplastină parțială.

2. Tehnicile bazate pe tehnologie cromogenică:

- testul antitrombină (antifactor IIa);
- testul antifactor Xa;

Se folosesc în situațiile când rezultatele de la testele de coagulare sunt dubitabile, prezentând o mai mare acuratețe; ele măsoară direct acțiunea antifactor IIa sau antifactor Xa al heparinei.

***Efecte adverse**

Cele mai frecvente complicații ale terapiei cu heparină sunt cele *hemoragice*, cel mai adesea melenă, hematoame, hematurie și mai rar echimoze, epistaxis, hematemeză. Riscul complicațiilor hemoragice este cu atât mai mare cu cât dozele sunt mai mari și durata tratamentului mai lungă. Deși teoretic controlul timpilor de coagulare ar reprezenta o garanție a evitării accidentelor hemoragice, datorită heterogenității chimice și farmacologice a heparinei, acestea totuși apar; circa 20% din pacienții aflați sub tratament cu heparină dezvoltă accidente hemoragice. Riscul sângerărilor este mai mare când heparina se administrează discontinuu decât atunci când se administrează în perfuzie. Administrarea în scop profilactic pe cale subcutanată a heparinei se însoțește de risc minim de accidente hemoragice.

Riscul de sângerare sub heparinoterapie este influențat și de caracteristici proprii pacienților. Uremicii, pacienții cu afecțiuni hepatice sau cu trombocitopenie au risc crescut de a dezvolta reacții hemoragice; de asemenea pacienții care suportă proceduri terapeutice sau diagnostice invazive (toracenteze, puncții arteriale etc). Femeile au risc de sângerare sub heparinoterapie de trei ori mai mare decât bărbații.

Sângerările minore apărute sub tratament pot fi controlate prin simpla întrerupere a heparinei. În cazul unor accidente majore, amenințătoare de viață, sunt necesare transfuzii de sânge și administrarea de antidot: sulfat de protamină (10 mg protamină neutralizează *in vitro* 1000 ui heparină).

Cel de-al doilea efect advers frecvent al heparinoterapiei clasice este *trombocitopenia* cu sau fără apariția de tromboze arteriale

paradoxale. Trombocitopenia poate apare și când heparina este folosită în scop profilactic, în doze mici. Trombocitopenia heparin-indusă poate apare sub două forme: o formă precoce ce apare la inițierea terapiei și o formă tardivă ce apare la 6-12 zile de la începutul tratamentului. Primei forme nu i se cunoaște mecanismul, fiind probabil un artefact determinat de acțiunea heparinei asupra trombocitelor (clumping). Cea de-a doua recunoaște un mecanism imun și se asociază cu tromboze arteriale; nu poate fi anticipată, apare la 1-30% din pacienți, mai frecvent când se folosește heparină extrasă din plămâni bovine; apare mai rar când se administrează doze mici de heparină.

Alte efecte adverse, mai rare, ale heparinei: tromboze (prin consumul antitrombinei III), reacții alergice: frison, febră, erupții urticariene, rar șoc anafilactic.

3. Heparinele cu greutate moleculară mică (hgmm)

Descoperirea heparinelor cu greutate moleculară mică a fost determinată de frecventele reacții adverse apărute în tratamentul cu heparina nefracționată. Acestea sunt preparate din heparina ordinară prin fracționare, degradare enzimatică sau modificări chimice.

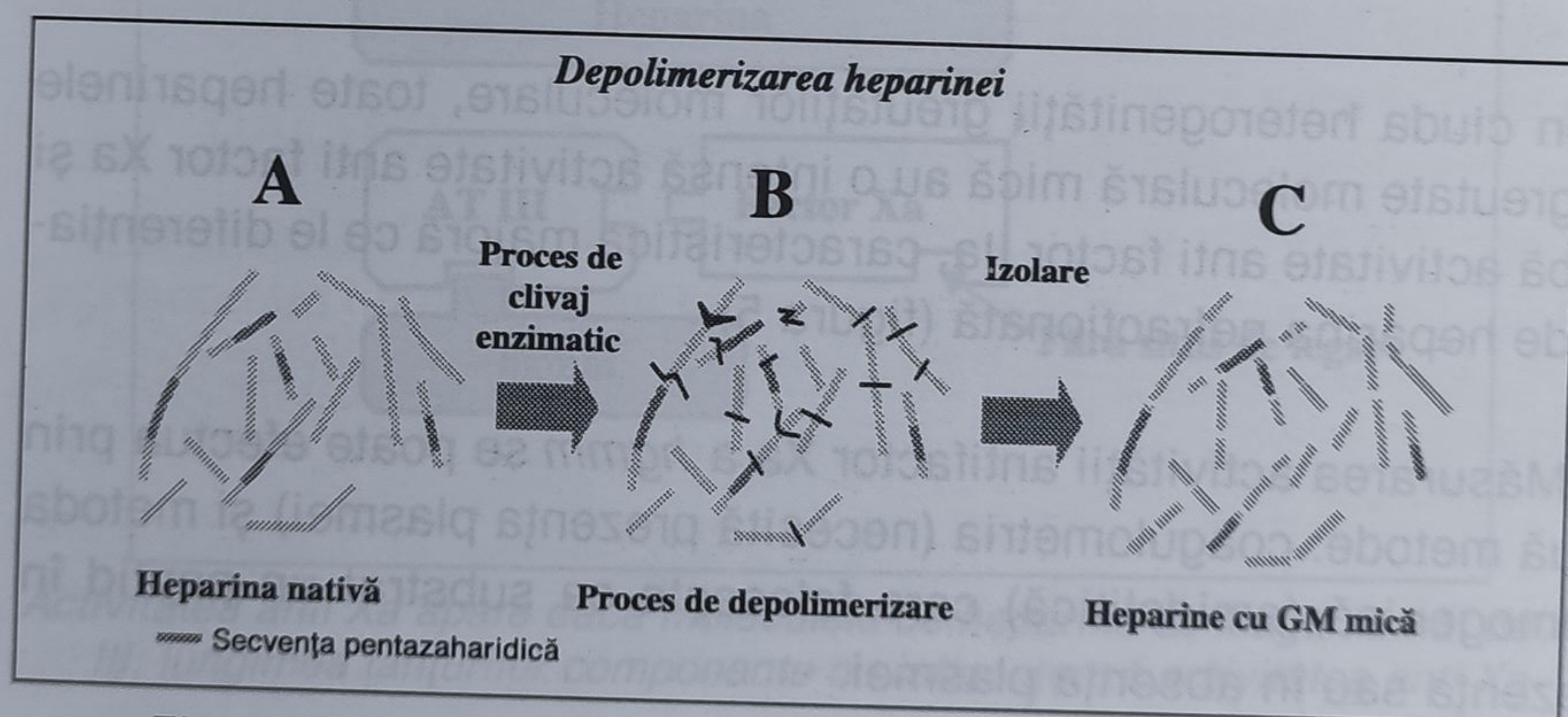


Figura 3. Producerea heparinelor cu greutate moleculară mică

Greutatea moleculară medie a diverselor preparate disponibile pe piață este cuprinsă între 3200 și 6500 daltoni. Ele conțin molecule a căror greutate moleculară variază între 2000 și 12.000 daltoni, variabilitate ce reflectă diferențele în procesul de fabricare.

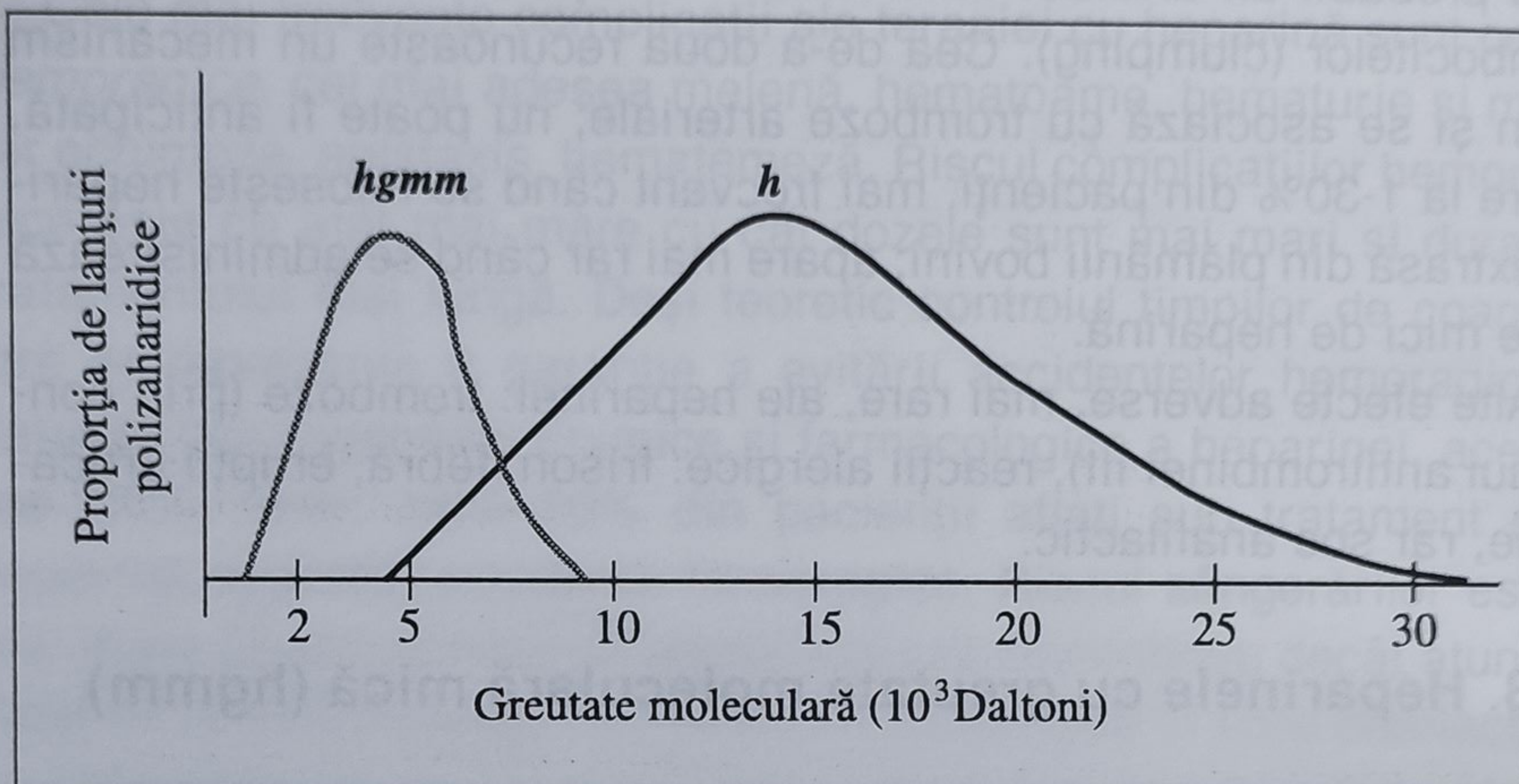
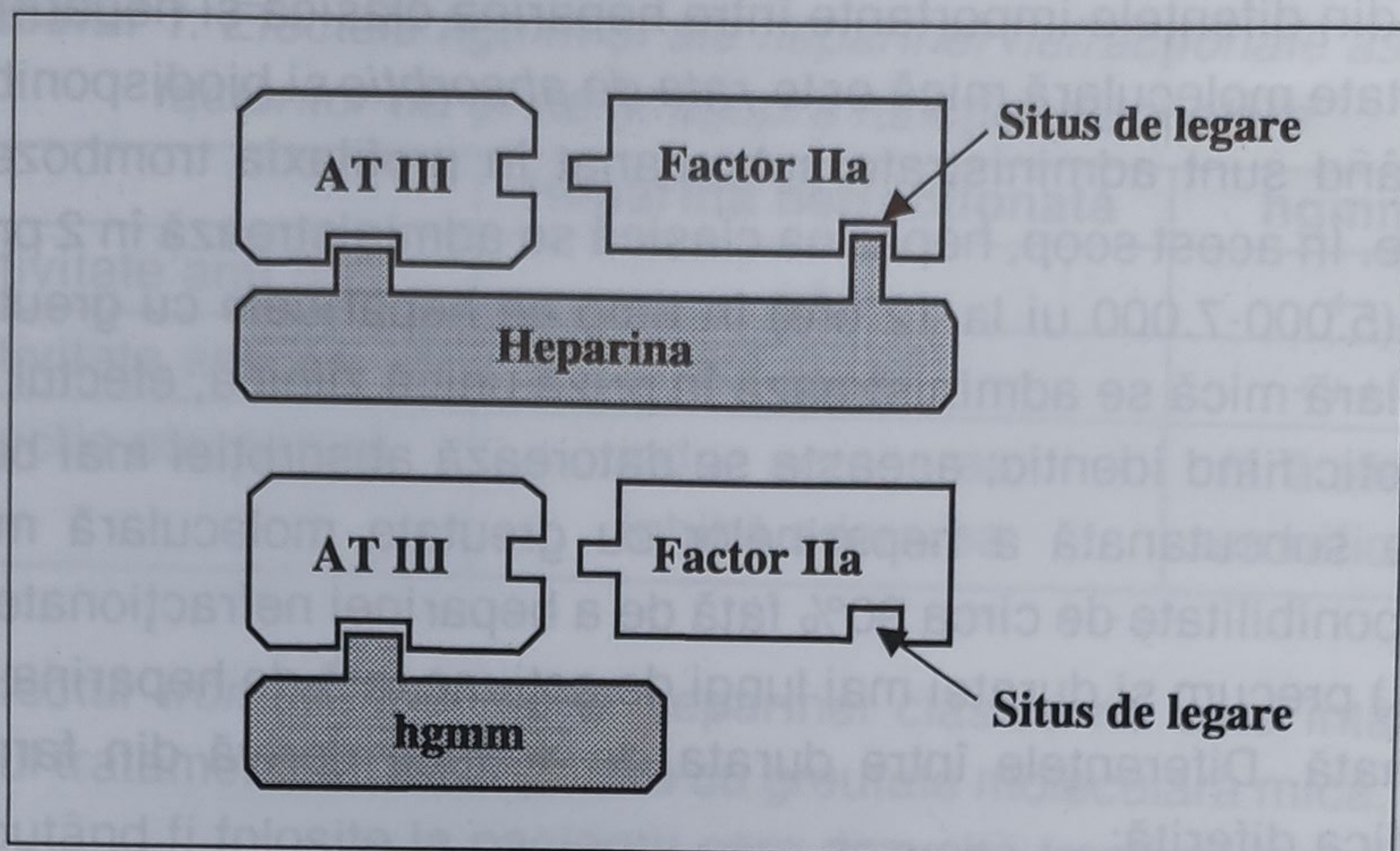


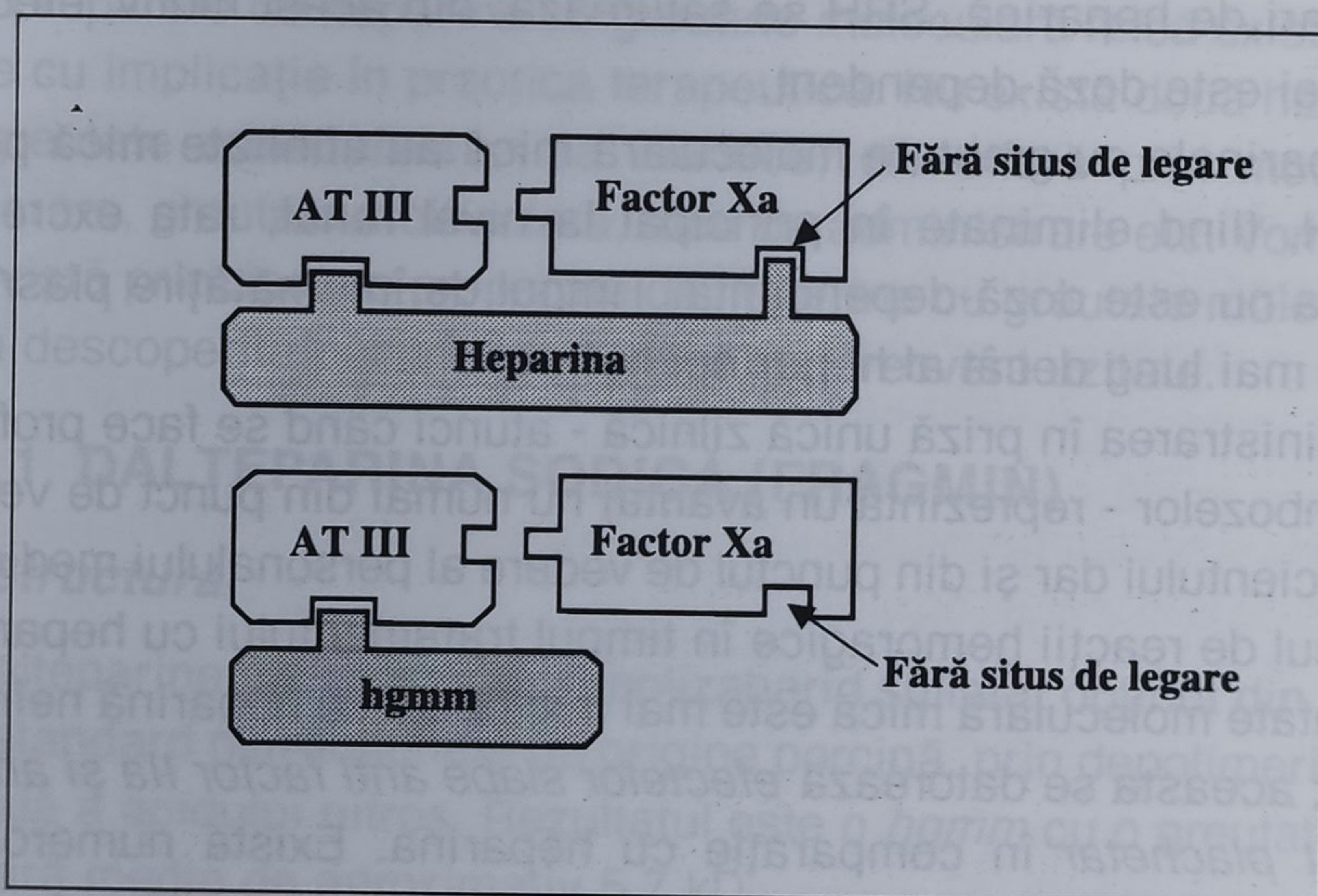
Figura 4. Distribuția greutăților moleculare ale heparinelor cu greutate moleculară mică (hgmm) în comparație cu heparina nefracționată (h)

În ciuda heterogenității greutăților moleculare, toate heparinele cu greutate moleculară mică au o intensă activitate anti factor Xa și slabă activitate anti factor IIa, caracteristică majoră ce le diferențiază de heparina nefracționată (figura 5).

Măsurarea activității antifactor Xa a hgmm se poate efectua prin două metode: coagulometria (necesită prezența plasmei) și metoda cromogenică (amidolitică) care folosește ca substrat un peptid în prezența sau în absența plasmei.



Activitatea anti IIa apare numai dacă molecula de heparină se leagă atât de AT III, cât și de factorul IIa; lanțurile de monozaharide sunt prea scurte pentru a se lega și de factorul IIa



Activitatea anti Xa apare dacă moleculele de heparină se leagă numai de AT III; lungimea lanțurilor componente nu influențează activitatea anti Xa

Figura 5

Una din diferențele importante între heparina clasică și heparinele cu greutate moleculară mică este *rata de absorbție* și biodisponibilitatea când sunt administrate subcutanat în profilaxia trombozelor venoase. În acest scop, heparina clasică se administrează în 2 prize zilnice (5.000-7.000 ui la 12 ore) în timp ce heparinele cu greutate moleculară mică se administrează în priză unică zilnică, efectul antitrombotic fiind identic; aceasta se datorează absorbției mai bune pe cale subcutanată a heparinelor cu greutate moleculară mică (biodisponibilitate de circa 90% față de a heparinei nefracționată de 10-30%) precum și duratei mai lungi de acțiune față de heparina nefracționată. Diferențele între durata de acțiune derivă din farmacocinetica diferită:

- heparina este preluată din circuitul sanguin și metabolizată de sistemul reticuloendotelial sau excretată, doar într-o foarte mică proporție, pe cale renală; de asemenea, poate fi neutralizată de factorul 4 plachetar, secretat de trombocitele activate. Când se utilizează doze mari de heparină, SRH se saturează; din acest motiv, efectul heparinei este doză-dependent.

- heparinele cu greutate moleculară mică au afinitate mică pentru SRH, fiind eliminate în principal la nivel renal; rata excreției acestora nu este doză-dependentă. Timpul de înjumătățire plasmatic este mai lung decât al heparinei nefracționată.

Administrarea în priză unică zilnică - atunci când se face profilaxia trombozelor - reprezintă un avantaj nu numai din punct de vedere al pacientului dar și din punctul de vedere al personalului medical.

Riscul de reacții hemoragice în timpul tratamentului cu heparine cu greutate moleculară mică este mai mic decât cu heparină nefracționată; aceasta se datorează *efectelor slabe anti factor IIa și antiagregant plachetar* în comparație cu heparina. Există numeroase studii care demonstrează că, cu cât greutatea moleculară este mai mare cu atât efectul antiagregant plachetar este mai intens și riscul de sângerări mai mare.

Tabelul 1. Efectele hgmm și ale heparinei nefracționată asupra factorilor IIa și Xa și asupra funcției plachetare

	Heparina nefracționată	hgmm
Activitate anti IIa	+++	+
Activitate anti Xa	+++	+++
Funcție plachetară	induc agregarea inhibă aderarea	fără efect semnificativ

Efectul *trombocitopenic* al heparinei clasice nu este întâlnit în timpul tratamentului cu heparine cu greutate moleculară mică, acestea putând fi folosite la pacienții care dezvoltă trombocitopenie sub heparinoterapia clasică. Ca urmare, nu apar nici trombozele arteriale paradoxale întâlnite în timpul tratamentului cu heparină nefracționată.

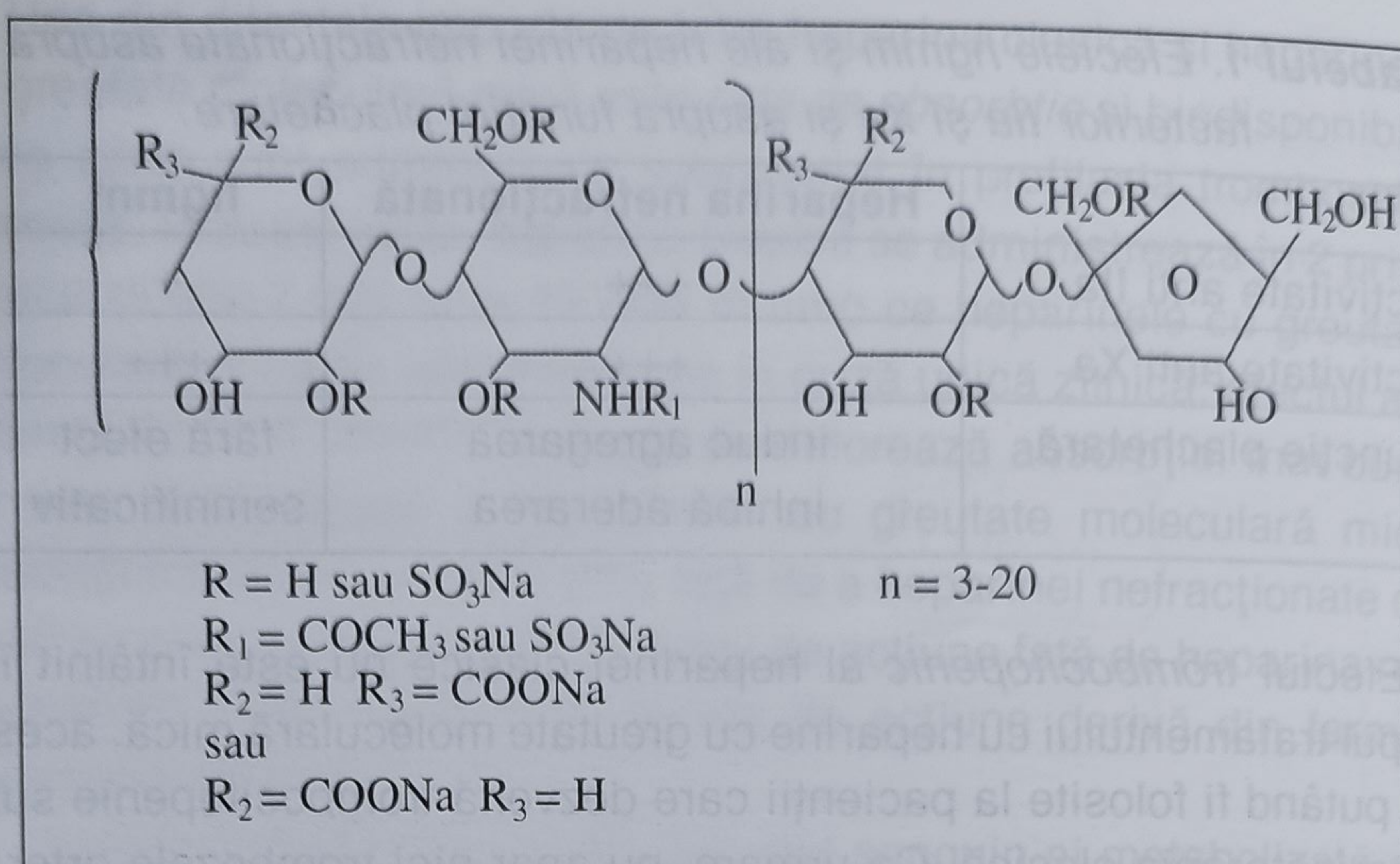
Deși împărtășesc numeroase caracteristici comune, între diversele preparate de heparine cu greutate moleculară mică există diferențe cu implicație în practica terapeutică. Nu există două heparine cu greutate moleculară mică identice; ele diferă prin modul de preparare, greutate moleculară, mod de administrare etc. Vom trece în revistă principalele preparate de heparine cu greutate moleculară mică descoperite până în prezent și mai frecvent uzitate.

3.1. DALTEPARINA SODICĂ (FRAGMIN)

*Structură

Dalteparine sodium este un polizaharid sulfatat obținut din heparina standard nefracționată de origine porcină, prin depolimerizarea parțială a acidului nitros. Rezultatul este o *hgmm* cu o greutate moleculară medie de aproximativ 5,7 kD.

Raportul între activitățile anti-factor Xa și anti-factor IIa este de 1,9-3,2 : 1 pentru dalteparina sodică în comparație cu 1:1 pentru heparina nefracționată.



Structura chimică a dalteparinei sodice

***Efecte asupra factorilor de coagulare**

Dozele de dalteparin sodium sunt exprimate în valori de unități anti-factor Xa.

Studiile farmacodinamice efectuate pe subiecți umani au demonstrat că inhibiția factorului Xa de către dalteparina sodică este doză dependentă, cu activități plasmatice anti-factor Xa de până la 5 ori mai mari decât cele obținute cu heparinele standard.

Activitatea anti-factor IIa este mai puțin cuantificată, dar studiile existente arată că ea este depășită de activitatea anti-factor Xa la subiecții la care s-a administrat dalteparină sodică post - intervenție chirurgicală, în timp ce heparina standard pare să realizeze nivele similare ale activității plasmatice anti-Xa și anti-IIa.

Relația dintre activitatea factorilor de coagulare și eficacitatea clinică a fost investigată pe voluntari sănătoși care au primit doze unice subcutanate de dalteparin sodium (5000UI), enoxaparin sodium (40 mg), tinzaparin sodium (50U/kg) și heparină nefracționată (5000UI) într-un studiu randomizat. Activitatea maximă anti-factor Xa a fost mai mare pentru dalteparin sodium (480-490U/L) și enoxa-

parin sodium (420U/L) și mai redusă pentru celelalte două (180U/L, respectiv 90U/L). Dalteparina sodică și enoxaparina se consideră a fi echivalente ca activitate anti-factor Xa și ca eficacitate antitrombotică. Activitatea maximă anti-factor IIa a fost de 90U/l pentru dalteparin, 40U/L pentru enoxaparin și 50U/L pentru tinzaparin și heparina nefracționată. Nici unul dintre acești compuși nu este echivalent din punct de vedere al activității anti-factor IIa sau al efectului clinic scontat. Semnificația clinică a diferențelor de acțiune asupra factorilor de coagulare este încă neclară.

*** Farmacocinetică și farmacodinamie**

A. Efecte asupra factorilor de coagulare

1. crește activitatea plasmatică anti-factor Xa (efect superior față de heparina standard din punct de vedere al acțiunii anticoagulante);
2. crește activitatea plasmatică anti-factor IIa;
3. are un timp de înjumătățire prelungit, indiferent de doza administrată;
4. are o bună corelație doză-activitate anti Xa plasmatică;
5. o biodisponibilitate considerabil ameliorată față de heparina standard în cazul administrării subcutanate;
6. fără efect asupra nivelului de antitrombină III (nivelele plasmatice se mențin sub cele de referință atât pentru dalteparin, cât și pentru heparină);
7. fără efect asupra numărului de trombocite.

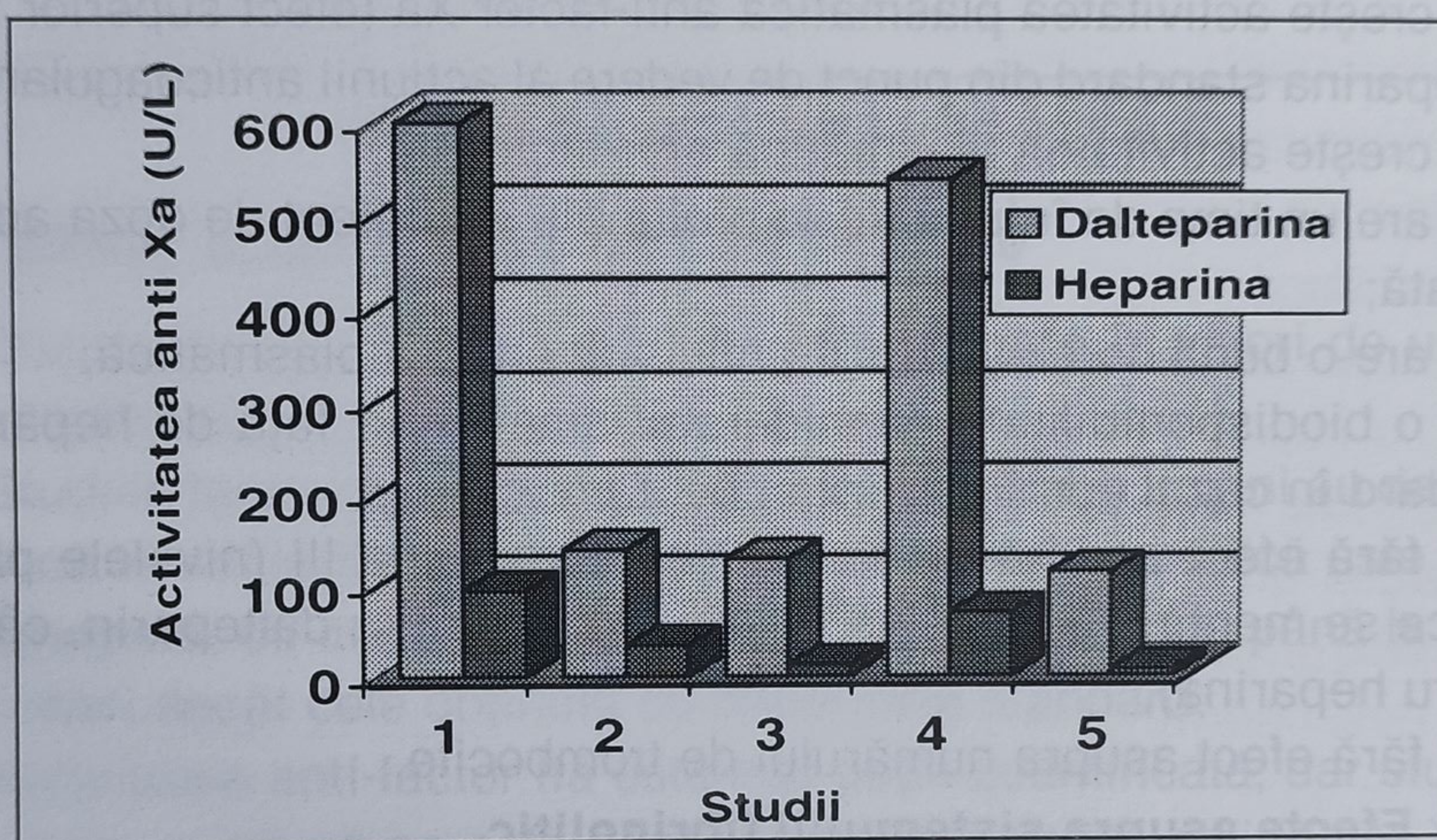
B. Efecte asupra sistemului fibrinolitic

1. reduce/fără efect asupra activității inhibitorii a activatorului de plasminogen (efect atribuit și variațiilor diurne, a fost observat pentru dalteparin, heparină standard și placebo);
2. fără efect asupra activității inhibitorii a activatorului tisular de plasminogen;
3. fără efect asupra nivelelor de plasminogen și alfa2-antiplasmină.

Efecte asupra parametrilor sistemului de coagulare

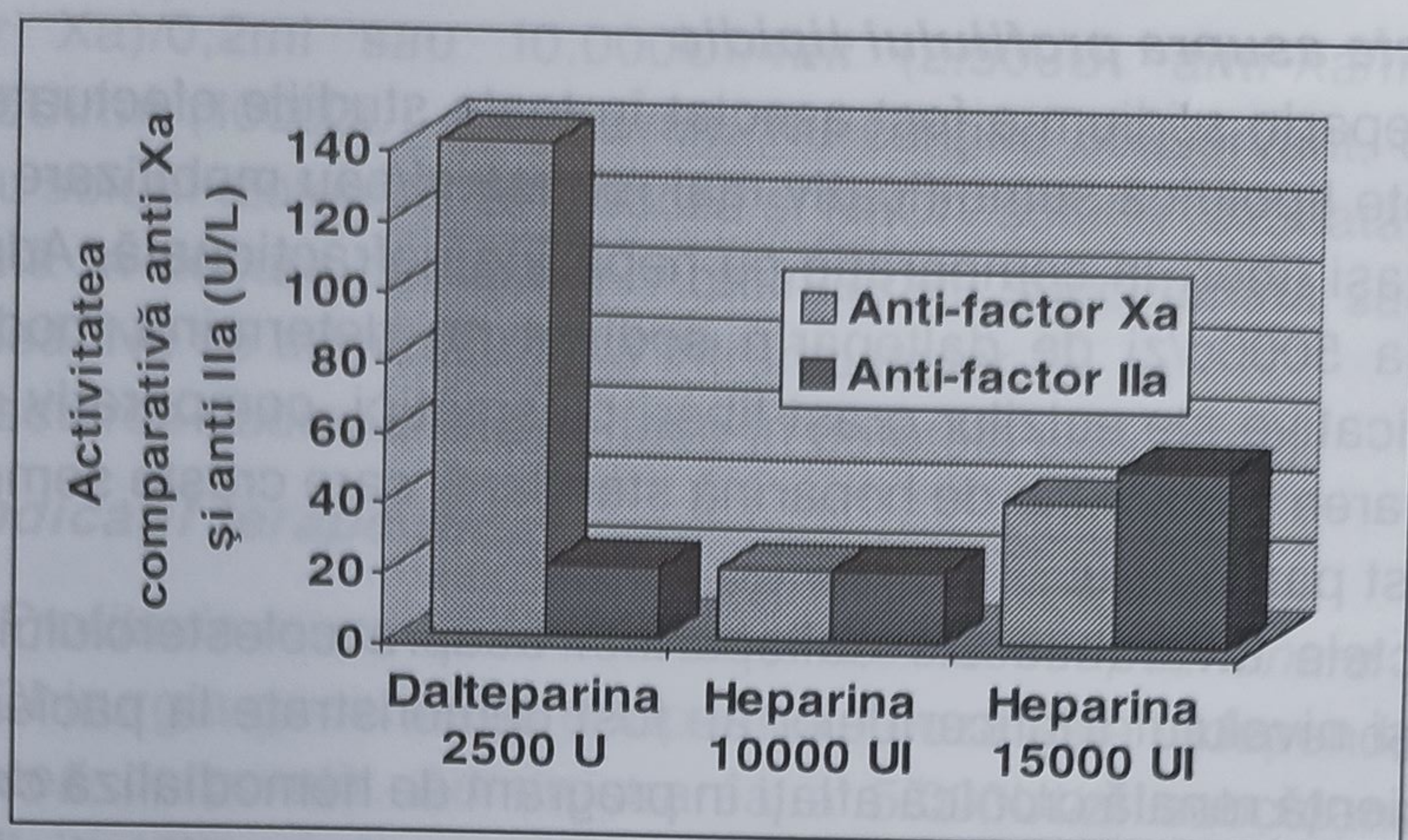
Activitatea anticoagulantă a heparinei nefracționate se măsoară convențional folosind timpul de tromboplastină parțială activată,

care reflectă calea intrinsecă a coagulării sângelui. Studiile comparative arată timpi de tromboplastină parțială activată similari în grupurile de studiu pentru dalteparin și heparina nefracționată, dar activitatea anti-Xa este semnificativ mai mare pentru dalteparin. La pacienții hemodializați sau la care s-a efectuat hemofiltrare, timpul de tromboplastină parțială activată și timpul de trombină au fost mult prelungite după administrare de heparină standard (95,6 și 188,1 sec, respectiv) comparativ cu administrarea de dalteparin (7,5 și 7,4 sec, respectiv), la doze ajustate pentru a obține activități anti-Xa similare. Timpul de coagulare crește semnificativ la 2 ore de la inițierea ședinței de dializă după administrare de heparină nefracționată, comparativ cu dalteparina (94 și 33 sec, respectiv).



Comparația între activitatea antiXa a dalteparinei și heparinei s.c. în următoarele studii:

- studiul 1 (Bergqvist et al): dalteparină 5.000 UI/zi versus heparină nefracționată 10.000 UI/zi
- studiul 2 (Caen): dalteparină 2.500 UI/zi versus heparină nefracționată 10.000 UI/zi
- studiul 3 (Dechavanne et al): dalteparină 5.000 UI/zi versus heparină nefracționată 10.000 UI/zi
- studiul 4 (Fricker et al): dalteparină 5.000 UI/zi versus heparină nefracționată 15.000 UI/zi
- studiul 5 (Koller et al): dalteparină 2.500 UI/zi versus heparină nefracționată 10.000 UI/zi



Activitățile antiXa și antilla observate la 3 loturi pacienți chirurgicali după administrarea s.c. de dalteparină 2.500 UI/zi (34 pacienți), heparină nefracționată 10.000 UI/zi (34 pacienți) respectiv 15.000 UI/zi (39 pacienți)

Alte efecte asupra sistemului de coagulare

Dalteparin sodium nu modifică nivelele plasmatice de antitrombină III sau numărul de trombocite. Nu are efect semnificativ asupra timpului de sângerare Ivy sau asupra eliberării de tromboxan A2.

Factorul plachetar 4 neutralizează efectul antitrombotic al moleculelor care posedă activitate predominant anti-IIa. Deoarece moleculele care conțin mai puțin de 18 unități zaharidice par să aibă doar activitate anti-factor Xa, efectul antitrombotic al *hgmm* este parțial datorat incapacității factorului 4 plachetar de a neutraliza aceste componente. Datele existente arată că factorul 4 plachetar ar avea un efect inhibitor mai redus asupra acțiunii anticoagulante a dalteparinei comparativ cu heparina nefracționată și că în circulație se eliberează mai puțin factor 4 plachetar în prezența dalteparinei decât în prezența heparinei nefracționate.

Efecte asupra sistemului fibrinolitic

Studiile existente confirmă modificări nesemnificative ale inhibitorilor activatorului de plasminogen și activatorului tisular de plasminogen. Monomerii de fibrină nu prezintă variații notabile.

Efecte asupra profilului lipidic

Dalteparin sodium a fost asociat în toate studiile efectuate cu o activitate lipolitică semnificativ mai redusă și/sau mobilizare a acizilor grași liberi în comparație cu heparina nefracționată. Administrarea a 5000u/zi de dalteparin sodium nu determină modificări semnificative ale acizilor grași liberi plasmatici, comparativ cu administrarea a 5000u/zi de heparină standard, care crește semnificativ acest parametru.

Efectele favorabile ale dalteparinei asupra colesterolului plasmatic și nivelului trigliceridelor au fost demonstrate la pacienții cu insuficiență renală cronică aflați în program de hemodializă cronică. Nivelele plasmatiche de colesterol și LDL scad semnificativ după 6 luni de administrare intravenoasă de dalteparin, comparativ cu cei care au primit heparină; nu s-au raportat modificări semnificative asupra nivelelor trigliceride.

****Proprietăți farmacocinetice***

Biodisponibilitatea unei doze subcutanate de dalteparin sodium este de 90 % cu un timp de înjumătățire plasmatic de 3-4 ore, față de aproximativ 2 ore după administrarea intravenoasă. Timpul de înjumătățire pentru o singură doză de dalteparin sodiu administrată intravenos este aproximativ de 2 ori mai mare decât pentru heparina clasică, iar valorile de clearance total sunt aproximativ jumătate pentru dalteparin comparativ cu heparina.

Nu se acumulează după administrare subcutanată (5.000UI/zi, 8 zile). Dalteparin sodium se excretă predominant renal. Clearance-ul total este mai mare pentru dalteparin, iar cel renal este similar pentru toți compușii; excreția renală de anti-Xa este mult mai redusă față de celelalte *hgmm*.

****Mod de prezentare***

Disponibil în seringi monodoză conținând 2.500UI dalteparină sodică (anti-factor Xa)/0,2ml sau 5.000UI dalteparină sodică (anti-

factor Xa)/0,2ml sau 10.000UI/4ml (2.500UI anti-Xa/ml) sau 10.000UI/ml (10000UI anti-Xa/ml). Nu conține conservant. Compatibil cu soluții izotonice de glucoză și NaCl - soluția rezultată trebuie utilizată în decurs de 12 ore. Administrare subcutanată sau intravenoasă. Nu se administrează intramuscular.

Injectarea subcutanată se face în peretele abdominal.

***Indicații terapeutice**

a) Profilaxia trombozei venoase și a emboliei pulmonare

1. Chirurgia generală și ortopedică - doza este independentă de greutatea corporală. Administrarea a 5.000UI/zi subcutanat este mai eficientă decât heparina în doză de 5.000UI la 8 ore.

Risc moderat

- preoperator 2500UI cu 1-2 ore înainte de operație;
- postoperator 2500UI o dată pe zi, cel puțin 5 zile sau până la mobilizarea totală.

Risc major

- preoperator 2500UI cu 1-2 ore înainte de operație
- postoperator 2500UI la 8-12 ore după operație, apoi 5000UI timp de 5 zile sau mai mult, funcție de mobilizarea pacientului

Risc major (alternativă)

- preoperator 5000UI cu 12 ore înainte de operație
- postoperator 5000UI timp de 5 zile sau mai mult, funcție de mobilizarea pacientului

2. Patologia medicală cu risc de TVP și TEP

Dalteparin sodium este util și la pacienții care nu tolerează anticoagulantele orale - eficacitate echivalentă cu a heparinei nefracționate. Se administrează 2500UI /zi subcutanat, poate fi administrat în ambulator, nenecesitând monitorizarea parametrilor coagulării.

b) Tratamentul TVP

1. Tromboza venoasă profundă

Eficacitate dovedită, similară cu a heparinei standard, în doze de 200UI/kg monodoză zilnică sau 100UI/kg în 2 doze/zi, administrate subcutanat. Nivelele recomandate de activitate plasmatică anti-Xa sunt de 500-1000U/L. Pentru pacienții cu risc redus de sângerare - 400-900U/L, iar pentru cei cu risc crescut de sângerare - 300-600U/L.

2. Tromboembolismul pulmonar acut

Dalteparina sodică are eficacitate dovedită în administrare subcutanată, 120UI/kg de 2 ori/zi (similară cu administrarea intravenoasă continuă de heparină nefracționată pentru menținerea timpului de tromboplastină activată la valori de 2-3 ori mai mari decât normalul), timp de 10 zile. Are avantajul administrării în 2 prize zilnice, subcutanat, ceea ce ușurează munca personalului sanitar și crește complianța la tratament a pacienților.

c). Anticoagularea circuitului extracorporeal din hemodializă și hemofiltrare

Eficacitate echivalentă cu a heparinei la doze de 60-70% din necesarul de heparină standard, în condițiile riscului semnificativ statistic mai redus de accidente hemoragice. Efect neglijabil pe adeziunea plachetară. Se reduce timpul de compresiune necesar. Reducerea necesarului de transfuzii. Cost redus per total, reducerea riscului de infecții. Administrare de bolus unic pentru dializa cu durată scurtă. Scade riscul de hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie și reduce factorii de risc pentru ateroscleroză.

Dozele intravenoase de Fragmin utilizate în studiile clinice variază de la 30-40UI/kg pentru bolus inițial, apoi 10-15UI/kg/oră în perfuzie continuă.

Pentru o ședință**cu durată < 4 ore**

- 5000 UI i.v. bolus unic

Durată > 4 ore

- bolus i.v. 30-40 UI/kgcorp, apoi menținere cu perfuzie 10-15 UI/kgcorp/oră

**Pacienți cu risc crescut
de sângerare**

- bolus i.v. 5-10 UI/kg, apoi menținere cu perfuzie 4-5 UI/kg/oră

Hemodializa/hemofiltrarea din insuficiența renală acută - risc de complicații hemoragice mai mare, incluzând scăderea activării plachetare, fragilitate capilară și anomalii ale sistemului fibrinolitic. Aceste condiții impun precauții suplimentare în administrarea tratamentului anticoagulant din timpul ședințelor de hemodializă/hemofiltrare. Dozele uzuale sunt de 750 UI/oră (1.000 UI/oră în primul ciclu de hemofiltrare). Fragmin este eficient și în anticoagularea regională - incidență redusă a accidentelor de coagulare la doze de 24 UI/kg bolus, apoi 12 UI/kg/oră, similar cu administrarea de heparină nefracționată 1.000 UI bolus inițial, apoi infuzie cu 8.000 UI/kg/oră (heparina nefracționată a fost neutralizată pe linia venoasă cu sulfat de protamină). Complicații hemoragice semnificativ statistic mai reduse la administrarea de Fragmin.

Studiile multicentrice au demonstrat că:

- timpul de coagulare activat (măsurat prin metoda Hemochron) nu se prelungește pe durata dializei;
- timpul de tromboplastină parțială activată variază nesemnificativ statistic postdializă comparativ cu nivelul predializă;
- activitatea plasmatică a antitrombinei III crește neglijabil după ședința de dializă;
- nu s-au înregistrat modificări semnificative în agregarea plachetară indusă de collagen sau de ADP;
- eficiența dializei este similară cu cea din lotul anticoagulat cu heparină standard.

d) Boala coronariană ischemică instabilă

Beneficii dovedite în tratamentul anginei instabile. Scopul principal al tratamentului imediat este prevenirea episoadelor ischemice viitoare și a infarctului miocardic. Datorită avantajelor legate de lipsa necesității de monitorizare și a modului simplu de adminis-

trare, dalteparin sodium este util în tratamentul pe termen scurt și lung al bolii coronariene ischemice.

Pentru reducerea riscului unor noi episoade ischemice - se utilizează dalteparin sodium 120 UI/kg (maximum 10.000 UI) de două ori pe zi, 5-8 zile, apoi 7.500 UI, odată pe zi, 35-45 zile. Se poate asocia cu aspirină 75 mg/zi. Studiile efectuate recomandă utilizarea acestei scheme la pacienții cu risc crescut până la efectuarea coronaroangiografiei și a revascularizării. Terapia pe termen lung cu dalteparin sodium este în evaluare ca tratament alternativ pentru procedeele terapeutice invazive precoce.

În profilaxia trombozei de ventricul stâng după infarct miocardic acut anterior se administrează 150 UI/kg de două ori pe zi, asociat eventual cu streptokinază și aspirină (incidență semnificativ scăzută a trombozei de ventricul stâng la grupul tratat cu dalteparin versus placebo, dar incidență asemănătoare a embolismului arterial și al reinfarctizării).

****Toleranță și reacții adverse***

Studiile efectuate arată lipsa complicațiilor hemoragice după tromboprofilaxia cu dalteparin sodium 2500-5000 UI/zi administrat subcutanat pe o durată de 1-13 zile. Administrarea intravenoasă de 15.000 UI dalteparin în infuzie continuă versus heparină nefracționată 30.000 UI, timp de 9 zile nu a demonstrat nici o diferență semnificativă privind incidența complicațiilor hemoragice.

În tratamentul chirurgical - administrarea de dalteparin a permis reducerea semnificativă a complicațiilor legate de sângerare și formarea de hematoame la nivelul plăgii, precum și necesarul re intervențiilor chirurgicale cu scop hemostatic.

Profilaxia cu dalteparin în chirurgia ortopedică a redus semnificativ sângerarea intra și perioperatorie.

Osteopenia de cauză medicamentoasă are o importanță deosebită la gravide, datorită modificărilor fiziologice ale homeostaziei osului și calciului în sarcină. Terapia cu dalteparin pe toată durata sarcinii în situațiile în care s-a impus tromboprofilaxia a arătat o reducere cu 14% a densității osoase. Studiile ulterioare au demon-

strat o incidență mai redusă a acestei complicații după terapia TVP sau a TEP cu dalteparin 5.000 UI de două ori pe zi subcutan, 3-6 luni, versus heparină standard 10.000 UI de două ori pe zi sau anticoagulante cumarinice. Incidența fracturilor la vârstnici a fost mai redusă în grupul tratat cu dalteparin.

Nu s-au raportat efecte secundare administrării de dalteparin asupra evoluției sarcinii. Există date suficiente la acest moment care permit afirmarea faptului că dalteparina nu traversează placenta în al doilea și al treilea trimestru.

Dalteparina reacționează cu plasma pacienților susceptibili la trombocitopenie heparin-indusă și care posedă anticorpi antiplachetari asociați, deși dalteparina nu produce agregare plachetară în toate cazurile. S-au raportat cazuri individuale de pacienți care au dezvoltat trombocitopenie heparin-indusă după tratament cu dalteparin.

Rareori s-au înregistrat reacții cutanate eritemato-pruriginoase, în câteva cazuri alergica fiind încrucișată cu cea la heparină. În două cazuri s-a raportat sensibilitate încrucișată și cu alte *hgmm*.

În general, administrat în doze de 2500-5000 UI/zi, Fragmin nu se acumulează în organism și nu este necesară monitorizarea nivelelor de anti-factor Xa.

***Contraindicații**

- Hipersensibilitate la dalteparina sodică sau alergie cunoscută la heparină;
- Pacienți cu risc crescut de complicații hemoragice, inclusiv hemoragia cerebrală, ulcer gastroduodenal acut și tulburări de coagulare;
- Endocardita septică;
- Traumatism cerebral recent sau în sfera O.R.L., oftalmologică
- Trombocitopenie la pacienți care au un rezultat pozitiv la testul de agregare *in vitro* în prezența dalteparinei;
- Insuficiența renală severă;

- Hipertensiune arterială necontrolată terapeutic.

În general, administrat în doze de 2500-5000 UI/zi, Fragmin nu se acumulează în organism și nu este necesară monitorizarea nivelelor de anti-factor Xa.

***Interacțiuni medicamentoase**

Administrarea concomitentă de acid acetilsalicilic, antiinflamatorii nesteroidiene, antivitamine K sau dextran poate crește riscul complicațiilor hemoragice.

***Sarcina și lactația**

Administrat la gravide, s-a dovedit sigur în ceea ce privește evoluția sarcinii și sănătatea fătului și a nou născutului. Nu sunt date suficiente referitor la trecerea în laptele matern.

*** Fragmin în CID (coagularea intravasculară diseminată)**

Terapia clasică cu heparină nefracționată a coagulopatiei de consum se însoțește adesea de accidente hemoragice severe; înlocuirea ei cu o *hgmm* ar avea beneficiu, teoretic vorbind, mai mare prin efectul lor mai mare antifactor Xa decât antifactor IIa (deci risc mai mic de sângerare) precum și datorită lipsei de efect asupra funcției plachetare sau a metabolismului lipidic.

Până în prezent există un singur studiu multicentric efectuat în Japonia în 1990 care raportează efectul favorabil al fragminului în CID; studiul, efectuat pe 2 loturi de pacienți cu CID, a încercat să demonstreze și doza optimă la care răspunsul terapeutic este favorabil și la care efectele adverse, în special sângerarea, sunt minime. Fragminul s-a administrat timp de 5 zile în perfuzie salină continuă în doze de 75 U/kg/zi în primul lot (27 pacienți) respectiv 150 U/kg/zi în cel de-al doilea lot (29 pacienți). În timpul tratamentului cu fragmin, pacienții nu au primit nici o altă terapie (heparină nefracționată, aprotinină, gabexate mesylate) care să influențeze rezultatele cu excepția transfuziilor de sânge sau/și de antitrombină III indicate

pentru hemoragii severe respectiv pentru cazurile cu ATIII scăzută în plasmă.

Eficacitatea terapeutică a fragminului a fost apreciată cu ajutorul unor scoruri în funcție de gradul sângerărilor, prezența insuficienței de organ, modificarea probelor de coagulare și fibrinoliză. Șase pacienți (10,7%) au decedat datorită bolii de bază sau altor complicații decât CID.

Efecte secundare hemoragice s-au înregistrat la 1 caz în primul lot, respectiv 3 cazuri în cel de-al doilea. Simptomele de CID s-au îmbunătățit semnificativ în 45,5% din pacienții primului lot respectiv 31,6% la pacienții din lotul 2. Ameliorarea insuficiențelor de organ și a testelor de coagulare și fibrinoliză a fost semnificativă în lotul 1 la 31,6% respectiv 66,7% iar în lotul 2 la 14,3% respectiv 51,7% din pacienți. Eficacitatea totală estimată a terapiei cu CID a fost în lotul 1 de 66,7% și în lotul 2 de 58,6%. Concluzia studiului a fost că fragminul are eficiență în CID la doze de 75 U/kg/zi administrată în perfuzie continuă; această doză ar fi suficientă pentru a echilibra activitatea procoagulantă din CID; doza de 150 U/kg/zi s-a însoțit de o creștere semnificativă a timpului de trombo-plastină parțială activată și de accidente hemoragice mai frecvente. Aprecierea eficacității în administrare subcutanată a fragminului sau a altor *hgmm* în CID necesită studii mai aprofundate în viitor.

***Efecte adverse**

Dozele mari de Fragmin, care determină nivele serice de anti-factor Xa mai mari de 1,5UI/ml pot produce hemoragii. Pot apărea hematoame la locul de injectare. Rareori trombocitopenie, necroză cutanată, osteoporoză, reacții alergice și sângerare. A fost observată creșterea ușoară/moderată tranzitorie a enzimelor hepatice. Au fost raportate câteva cazuri de reacții anafilactice.

***Precauții**

Se impun la pacienții cu trombocitopenie și/sau defecte plachetare, boli hepatice severe, HTA necontrolată, retinopatie hipertensivă sau diabetică, hipersensibilitate cunoscută la heparină sau la *hgmm*.

Dalteparin sodium exercită doar un efect moderat asupra timpilor de coagulare (timpul parțial de tromboplastină activată, timpul de trombină). Se recomandă monitorizarea doar prin determinarea nivelurilor plasmatice de anti-factor Xa.

***Supradozaj**

Efectul anticoagulant indus de dalteparin sodium este inhibat de protamină. Prelungirea timpului de coagulare este complet neutralizată. Activitatea anti-Xa este neutralizată în proporție de 25-50%. 1 mg de protamină inhibă efectul a 100 unități anti-Xa de dalteparin sodium. Protamina afectează mecanismele hemostatice primare și de aceea trebuie utilizată numai în caz de urgență.

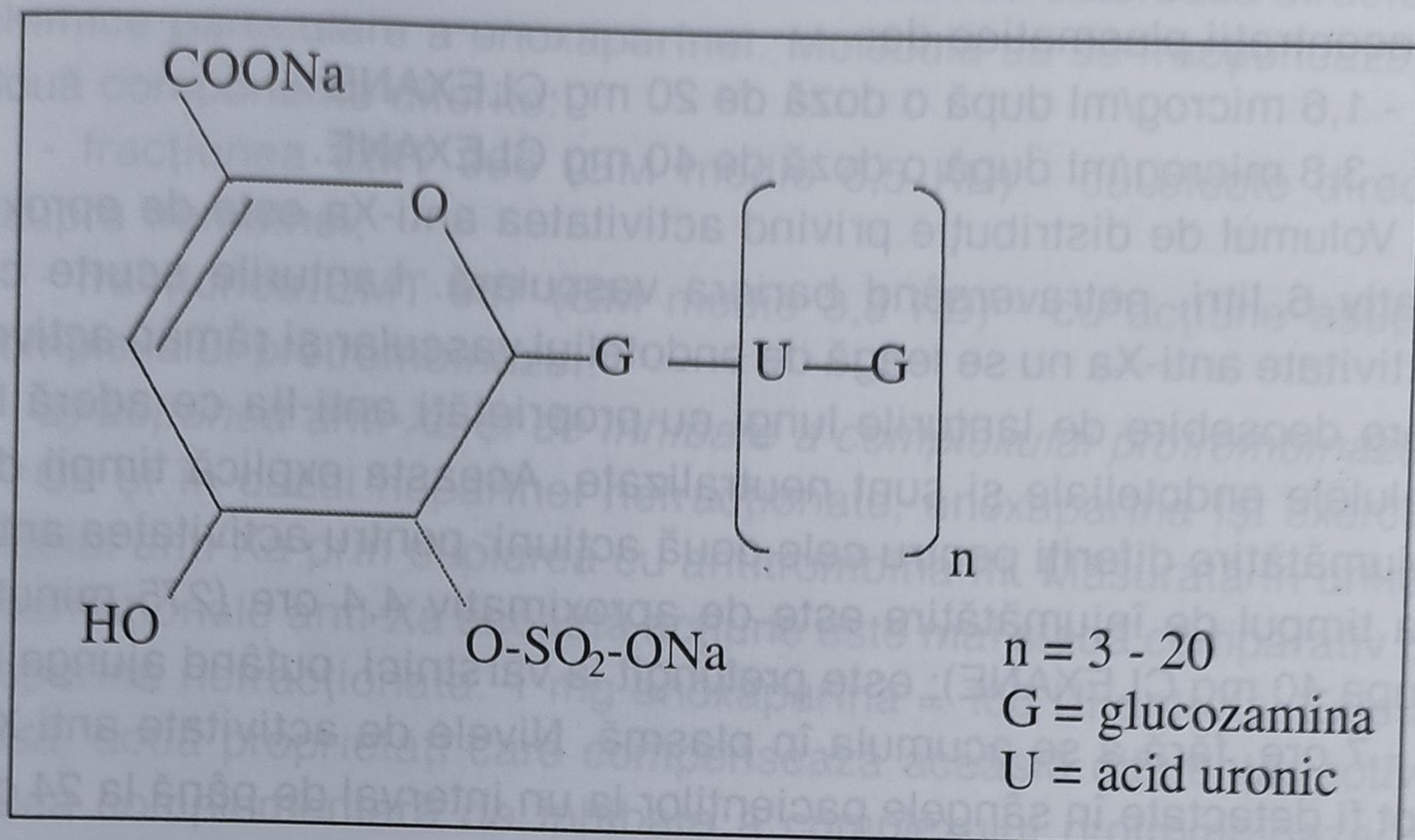
3.2. ENOXAPARINA - CLEXANE (LOVENOX)

Enoxaparina este o heparină cu greutate moleculară mică rezultată din cercetările laboratoarelor Rhone-Poulenc. Se caracterizează printr-un raport de activitate anti-Xa/ anti-IIa de 5:1. Este comercializată în Europa sub denumirile de Clexane și Lovenox din anul 1987; a fost introdusă în vânzare în Statele Unite și Canada din 1993; este prima *hgmm* ce a primit avizul FDA Advisory Committee pentru utilizarea în tratamentul anginei instabile și infarctului non-Q (iunie 1997).

***Farmacologie**

Molecula de enoxaparină este obținută din prelucrarea heparinei porcine prin benzilare urmată de depolimerizare în mediu alcalin. Procedul de obținere, numit beta eliminare, a fost conceput pentru a se asigura noii molecule un număr maxim de situsuri pentru antitrombina III; el este complet diferit de metoda de dezaminare cu acid nitros, caracteristică proceselor de obținere a altor heparine cu greutate moleculară mică. Enoxaparina (cod PK 10169) este un

amalgam de mucopolizaharide cu lanț scurt, având o greutate moleculară medie de 4500 D.



Structura chimică a enoxaparinei

*Prezentare

- Seringi preumplute conținând:
 - 20 mg enoxaparin sodium în 0,2 ml apă;
 - 40 mg enoxaparin sodium în 0,4 ml apă;
 - 60 mg enoxaparin sodium în 0,6 ml apă ;
 - 80 mg enoxaparin sodium în 0,8 ml apă
 - 100 mg enoxaparin sodium în 1 ml apă.

*Mod de administrare și farmacocinetică

Calea subcutanată este cea mai indicată ca mod de administrare, fiind la fel de eficientă în cazul enoxaparinei ca și administrarea intravenoasă și oferind avantajul injectării facile. Locul recomandat pentru injectare este la nivelul peretelui abdominal, prin introducerea acului în întregime într-un pli cutanat ridicat de degetele celui care injectează. Absorbția este totală. Biodisponibilitatea după administrare subcutană depășește 90%; este de 91%

pentru activitatea anti-Xa și de 19% pentru anti-IIa. Atinge peak-ul de concentrație plasmatică după un interval de 3 ore, măsurându-se concentrații plasmatice de:

- 1,6 microg/ml după o doză de 20 mg CLEXANE
- 3,8 microg/ml după o doză de 40 mg CLEXANE.

Volumul de distribuție privind activitatea anti-Xa este de aproximativ 6 litri, netraversând bariera vasculară. Lanțurile scurte cu activitate anti-Xa nu se leagă de endoteliul vascular și rămân active, spre deosebire de lanțurile lungi cu proprietăți anti-IIa ce aderă la celulele endoteliale și sunt neutralizate. Aceasta explică timpii de înjumătățire diferiți pentru cele două acțiuni: pentru activitatea anti-Xa timpul de înjumătățire este de aproximativ 4,4 ore (275 minute după 40 mg CLEXANE); este prelungit la vârstnici, putând ajunge la 6 - 7 ore, fără a se acumula în plasmă. Nivele de activitate anti-Xa pot fi detectate în sângele pacienților la un interval de până la 24 de ore după administrarea de CLEXANE.

***Eliminare**

Eliminarea enoxaparinei din circulație se face în principal pe cale renală. Contribuția altor căi de eliminare este neglijabilă. De aici avantajul relativ al unui mod de eliminare nonsaturabil și independent de doze. La pacienți cu insuficiență renală avansată eliminarea din circulație este încetinită.

***Mecanism de acțiune și efecte biologice**

Asemeni tuturor *hgmm*, acțiunea enoxaparinei este focalizată în principal asupra inhibării trombinei existente; acest efect este completat de proprietatea de inhibitor al activității protrombinazei, fiind singura *hgmm* ce posedă două situsuri de acțiune antitrombinică. Are efect inhibitor asupra factorului IXa și asupra mecanismului feed-back trombin-mediat de activare a factorilor V și VIII. Acest tip complementar de acțiune trebuie diferențiat de activitatea anti-Xa și nu este exprimat prin unități anti-Xa; este o proprietate specifică

enoxaparinei, care determină sporirea potenței anticoagulante in vivo, chiar la valori anti-Xa mai mici. Efectul se datorează structurii chimice particulare a enoxaparinei. Molecula sa se fracționează în două componente diferite:

- fracțiunea EMT 966 (GM medie 6,5 KD) - cu efecte directe asupra trombinei;
- fracțiunea EMT 967 (GM medie 3,3 KD) - cu acțiune asupra complexului protrombinazei.

a) acțiunea anti-Xa și de inhibare a complexului protrombinazei

Ca și în cazul heparinei nefracționate, enoxaparina își exercită efectul anti-Xa prin cuplarea cu antitrombina III. Măsurată în unități internaționale anti-Xa această acțiune este mai slabă comparativ cu heparina nefracționată. 1 mg enoxaparina = 100 UI anti-Xa. Există, însă, două proprietăți care compensează această diferență: activitatea complementară de inhibare a complexului protrombinazei și biodisponibilitatea superioară a enoxaparinei după administrarea subcutanată.

b) activitatea anti-IIa

Este atenuată în cazul enoxaparinei în comparație cu heparina nefracționată, datorită scurtării lanțurilor moleculare determinând o mai slabă cuplare antitrombina III - factor IIa. Măsurată după Standardul Internațional pentru *hgmm*, potența anti IIa este de 20 UI anti-IIa pentru 1 mg enoxaparină. Efectul anti-IIa este dependent de doză, exprimarea sa la doze echivalente de enoxaparină și heparină nefracționată fiind măsurată prin timpul parțial de tromboplastină activată și timpul de trombină:

	Heparină nefracționată 0,5 UI anti-Xa	Clexane 0,5 UI anti-Xa
APTT (N = 31 sec)	80	41
TT (N = 10 sec)	> 150	13

Traduse în termeni clinici, aceste date semnifică un risc hemoragic mult redus pentru enoxaparină.

c) efecte asupra inhibitorului căii extrinseci (EPI)

Administrarea subcutanată sau intravenoasă de enoxaparină induce eliberarea rapidă de EPI.

d) neutralizarea de către factorul 4 plachetar

Inactivarea de către factorul 4 secretat de trombocitele activate este un fenomen de mai mică intensitate în cazul enoxaparinei, ceea ce explică timpul de înjumătățire plasmatic crescut față de heparina nefracționată.

e) acțiunea asupra trombocitelor

Fragmentele de lanțuri cu greutate moleculară mică nu au efect asupra trombocitelor. Nu este afectat timpul de sângerare; riscul trombocitopenic este minim.

f) activitatea fibrinolitica

Este dovedită proprietatea enoxaparinei de a stimula eliberarea din endoteliu a activatorului tisular al plasminogenului (t-PA) cu acțiune fibrinolitica.

g) efecte lipolitice

Enoxaparina favorizează eliberarea de lipoproteinlipază tisulară, favorizând astfel metabolizarea lipidelor plasmatică și clarificarea serului.

h) generarea fibrinopeptidului A

Proprietatea de a inhiba generarea de fibrinopeptid A este mai puțin exprimată în cazul enoxaparinei comparativ cu heparina clasică.

i) Riscul hemoragic

Influența enoxaparinei asupra timpului de tromboplastină parțială activată și timpului de tromboplastină este minimă, mult diferită de doze echipotente terapeutice de heparina nefracționată. Nu modifică agregarea plachetară provocată de collagen și nu afectează semnificativ numărul de trombocite. Acestea se datorează proporției favorabile a efectelor anti-Xa/anti-IIa pentru enoxaparina: 5/1.

Efectele prohemoragice sunt doză-dependente, fiind neglijabile la doze profilactice.

* **Indicații**

a) Profilaxia trombozelor venoase profunde în chirurgia cu risc crescut

Studii clinice realizate la pacienți cu intervenție pentru protezare totală de șold arată riscul înalt de TVP în lipsa terapiei anticoagulante: 40 - 60%; 20% din acestea sunt tromboze venoase proximale, din care 1 - 5% se complică prin TEP. Administrarea de enoxaparină scade frecvența TVP până la un procent cuprins între 6,0-19% în funcție de regimul dozelor administrate; frecvența trombozelor proximale poate fi scăzută la 4,0-7,5% prin administrarea de enoxaparină. Este certă eficiența superioară față de terapia anticoagulantă cu heparină nefracționată (reducere cu 50% a TVP), fără consemnarea unei creșteri a frecvenței accidentelor hemoragice în lotul enoxaparinei. Pacienții care au primit enoxaparină au necesitat un număr mai mic de transfuzii și au prezentat nivele superioare ale hemoglobinei postoperator, comparativ cu cei tratați cu heparină clasică. Administrarea este facilă și nu necesită monitorizare. Modul de administrare recomandat este în injecții subcutanate, cu o primă doză de 40 mg cu 12 ore preoperator, urmată de doze de 40 mg x 1/zi sau 20 mg x 2/zi; durata terapiei este dată de durata perioadei în care persistă factorii de risc (în medie 10 - 15 zile).

b) Profilaxia trombozei venoase profunde în chirurgia generală

Administrarea de enoxaparină în cursul intervențiilor chirurgicale reduce riscul de apariție a TVP de la 30% la o medie de 3%, eficiență egală cu cea obținută prin administrarea de heparină nefracționată în trei injecții subcutanate/zi; acest beneficiu nu asociază reacții adverse - frecvența accidentelor hemoragice este aceeași la ambele tratamente. Dozele optime au fost stabilite după efectuarea a numeroase studii comparative: 20 mg/zi, subcutanat, prima doză fiind administrată cu 2 ore preoperator. Tratamentul va fi continuat atât timp cât persistă factorii de risc.

c) *Tratamentul TVP constituite*

Administrarea timp de 10 zile a unei doze de enoxaparină de 1 mg/kg corp x 2/zi subcutanat la pacienții cu TVP constituită recentă (< 7 zile) determină o îmbunătățire considerabilă a prognosticului - creștere la peste 42,5% a scorurilor Marder și Arnesen - comparativ cu efectele tratamentului cu heparină nefracționată - scor Marder aproximativ 27%, Arnesen 25%.

Toleranța terapiei este excelentă, nu s-au consemnat sângerări severe sau trombocitopenie.

d) *Enoxaparina ca anticoagulant în hemodializă*

Avantajele anticoagulării cu enoxaparină sunt date de posibilitatea administrării sale într-o singură priză - bolus pe linia arterială la începutul sesiunii de dializă - pentru dializele cu durată de 4 ore, acțiunea benefică asupra profilului lipidic, lipsa reacțiilor adverse semnificative.

Dozele recomandate de cele mai multe studii sunt de 1 mg/kg corp.

Se află în studiu folosirea enoxaparinei ca anticoagulant pentru circuitul extracorporeal în chirurgia cardiacă.

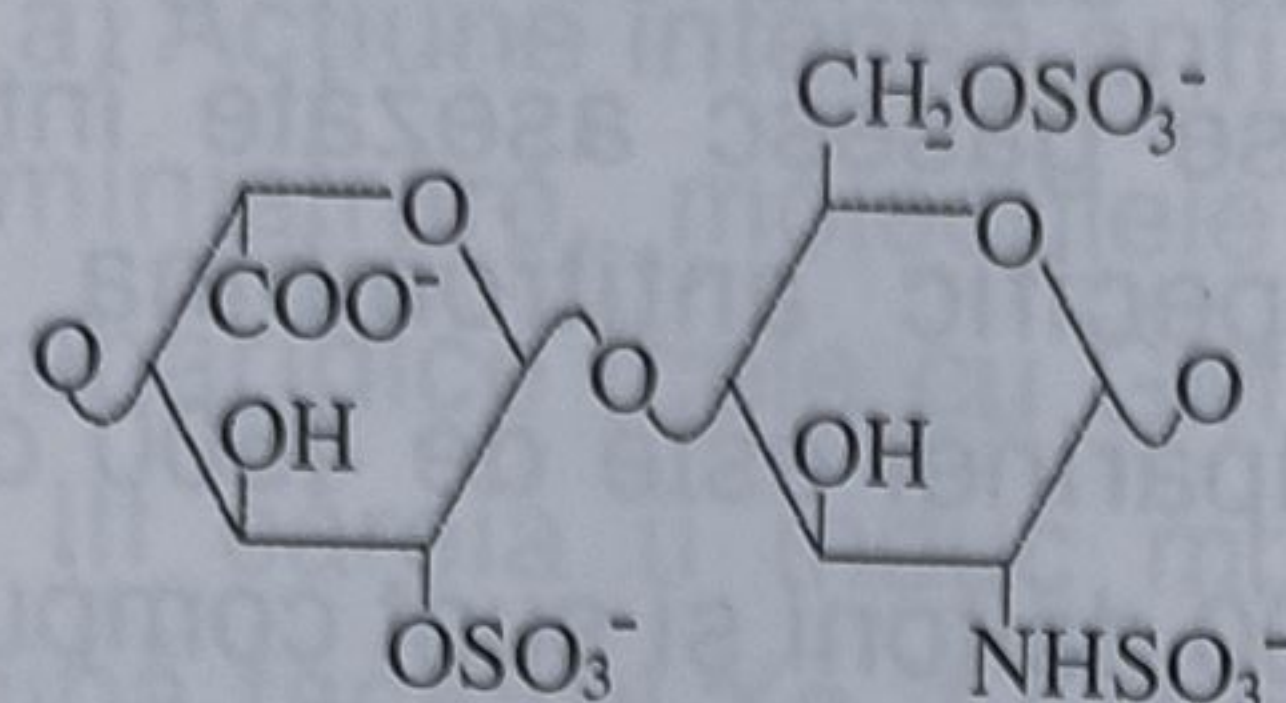
3.3. NADROPARIN CALCIUM (FRAXIPARINE)

**Structură chimică*

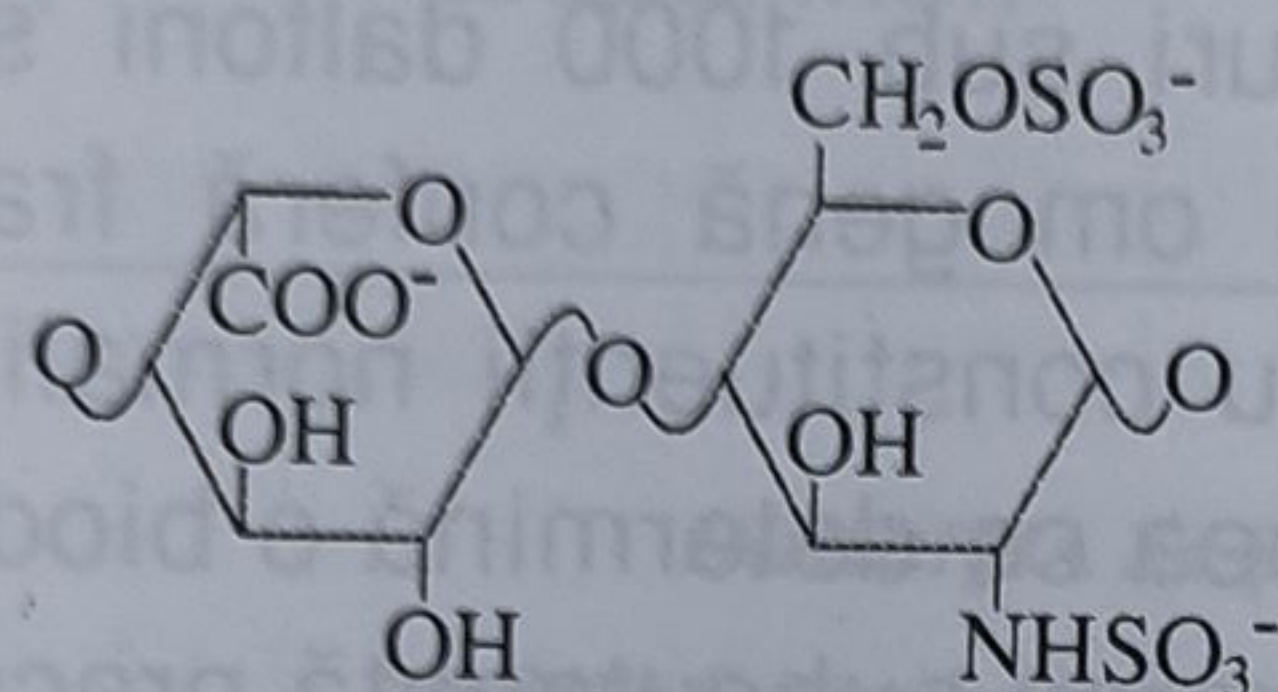
Nadroparina - comercializată sub denumirea de Fraxiparine de firma Sanofi-Synthelabo - este o *hgmm* formată dintr-un amestec de lanțuri de glicosaminoglicani, constituentul principal fiind un dizaharid ce se repetă regulat: acid iduronic 2-O-sulfat 1-->4 glucosamină N-,6-O-disulfat; acest dizaharid este întrerupt prin unul din următoarele dizaharide neregulate:

- acid iduronic nesulfatat 1-->4 glucosamină N-,6-O-disulfat
- acid glucuronic 1-->4 N-acetilglucosamină-6-O-disulfat
- acid glucuronic 1-->4 glucosamină N-,6-O-3-trisulfat

Dizaharide regulate

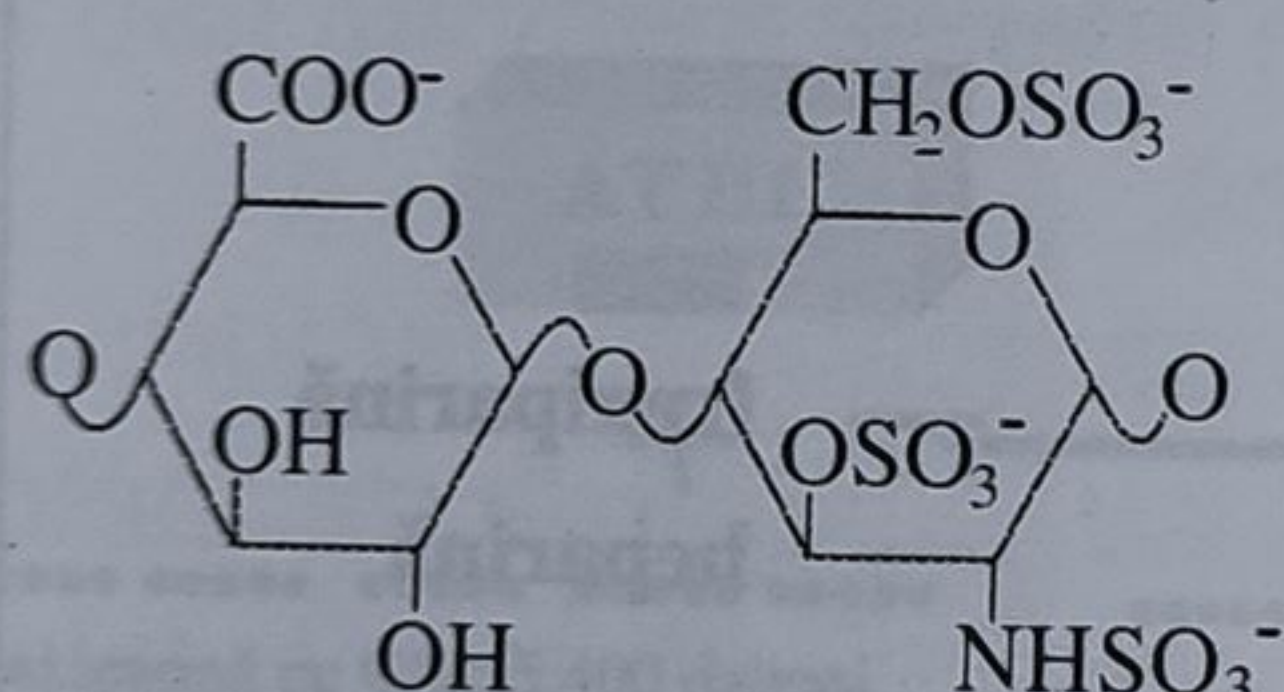
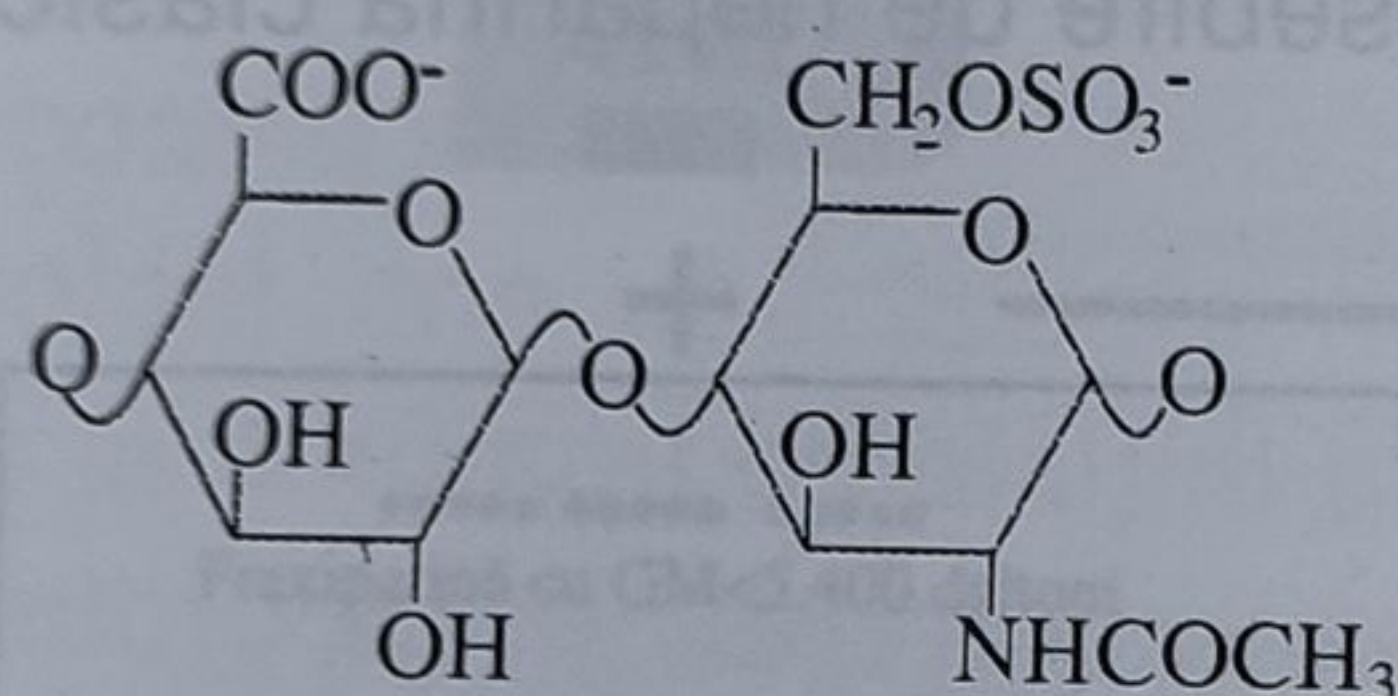


Dizaharide neregulate

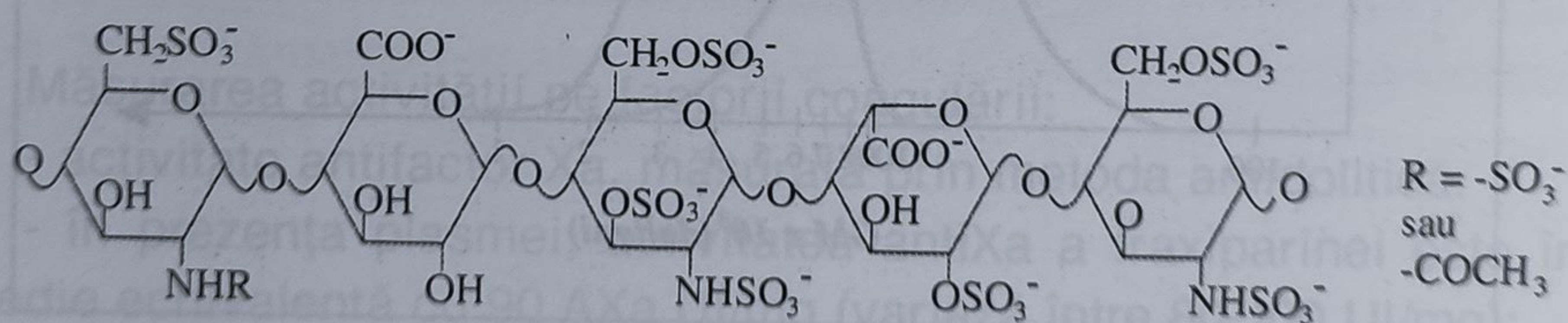


FRAXIPARINE:

UNITĂȚILE CONSTITUENTE ALE LANȚURILOR DE GLICOZAMINOGLICANI

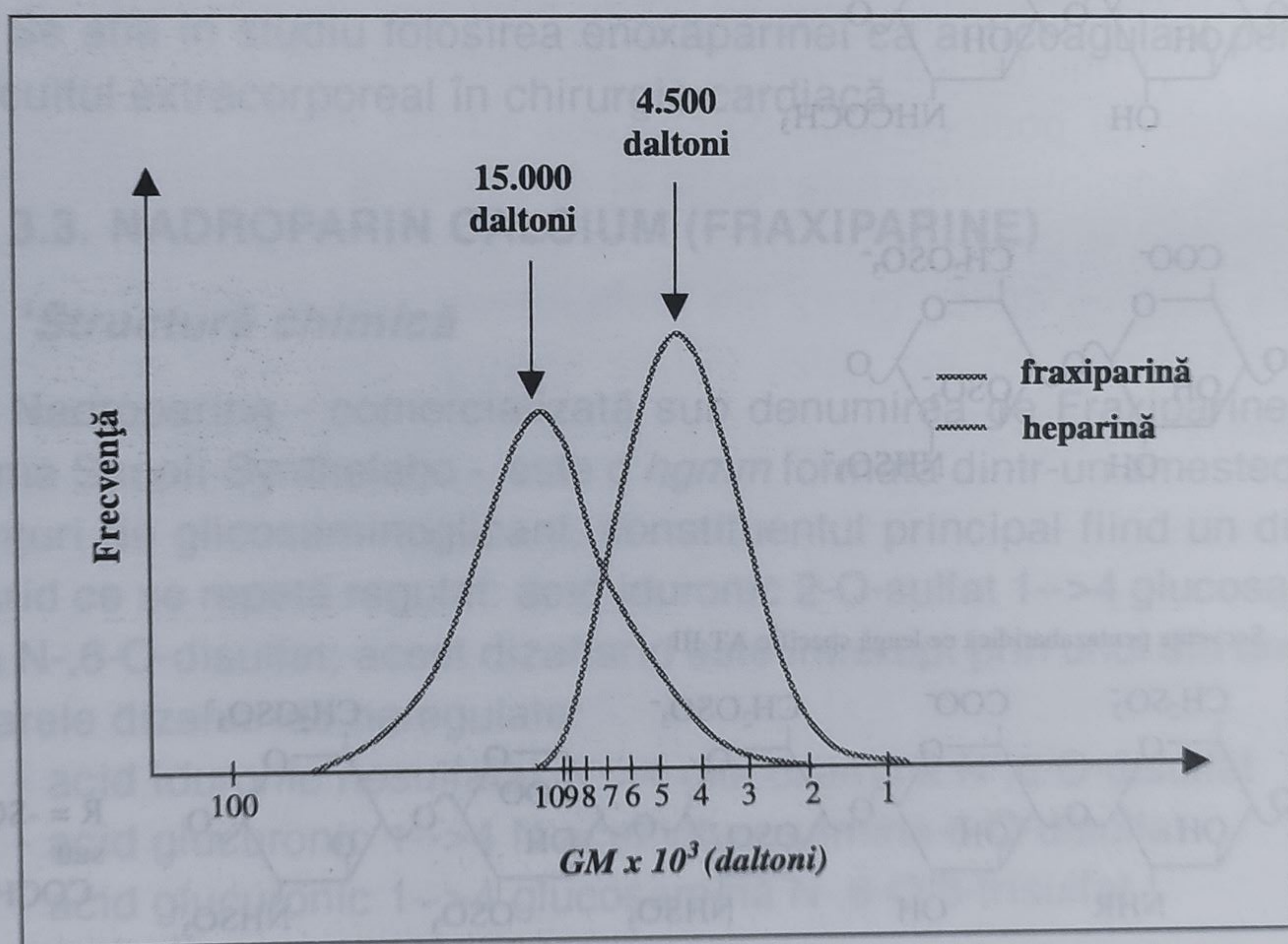


Secvența pentazaharidică ce leagă specific AT III



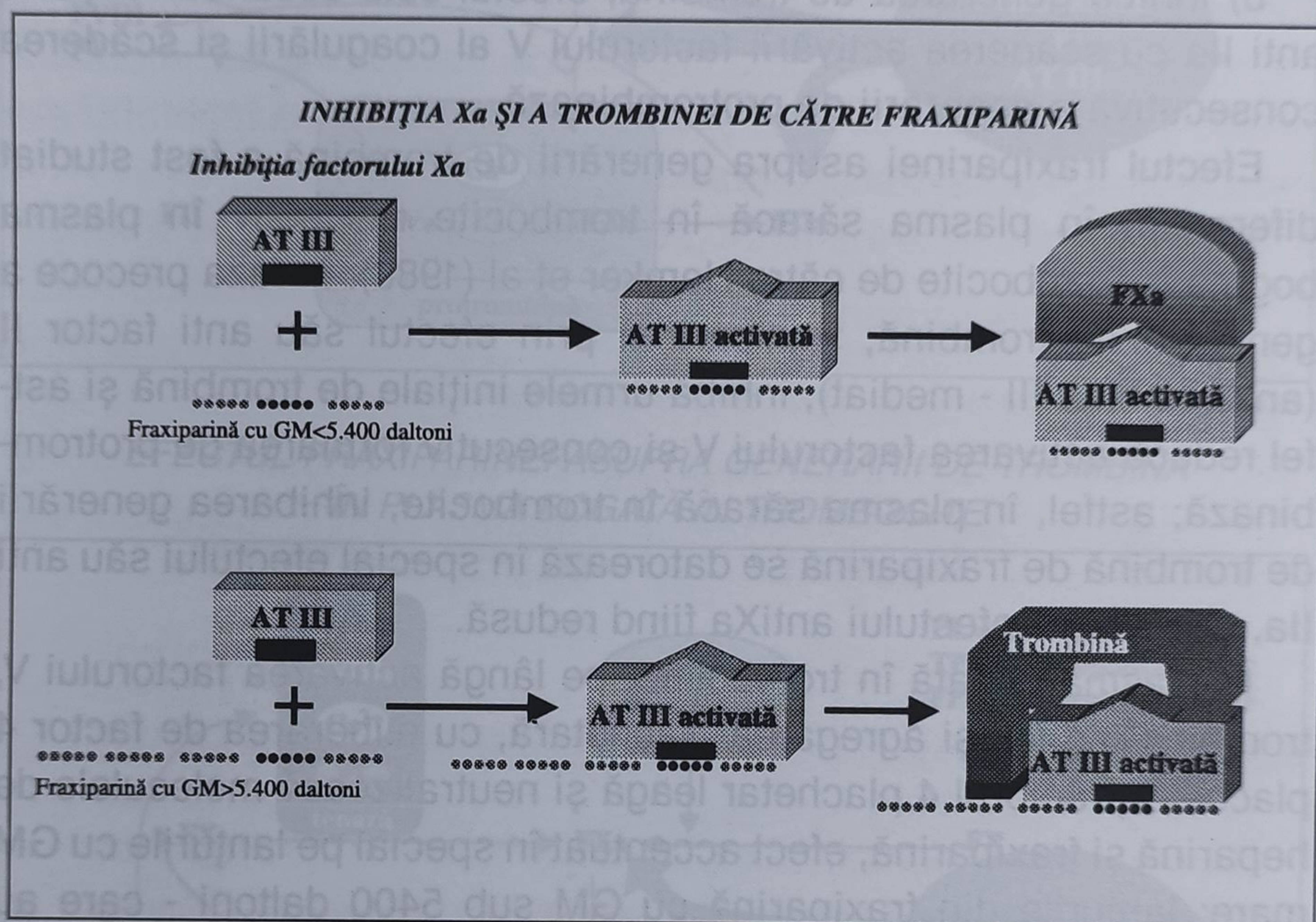
R = $-\text{SO}_3^-$
sau
 $-\text{COCH}_3$

Se obține prin depolimerizarea heparinei standard. Fraxiparina conține 70% dizaharide regulate și 30% dizaharide neregulate; aproximativ o treime din lanțurile sale se găsesc așezate într-o secvență pentazaharidică ce leagă specific antitrombina III. Greutatea moleculară (GM) medie a fraxiparinei este de 4500 daltoni; 80% din lanțuri au GM între 2400-7200 daltoni și sunt compuse din 4-12 unități dizaharidice; circa 1/2 din lanțurile componente au GM între 4000-5500 daltoni și sunt dodeca-, tetradeca- și hexadecazaharide. Fraxiparina nu conține lanțuri sub 1000 daltoni sau peste 10.000 daltoni. Această structură omogenă conferă fraxiparinei avantajul de a nu interacționa cu constituenții normali ai sângelui sau cu proteinele plasmatică, ceea ce determină o biodisponibilitate de aproape 100% în administrarea subcutanată precum și farmacocinetică previzibilă, spre deosebire de heparina clasică.



***Mecanism de acțiune; farmacocinetică**

a) Acțiune intensă anti factor Xa și mai slabă anti factor IIa. După administrare, moleculele de fraxiparină ce conțin situsurile pentazaharidice (cele cu GM sub 5400 daltoni) se leagă de antitrombina III căreia îi induc modificări conformaționale; antitrombina III inhibă factorul Xa. Lanțurile din fraxiparină cu GM peste 5400 daltoni inhibă factorul IIa; acestea însă reprezintă doar 15% din lanțurile fraxiparinei.



Măsurarea activității pe factorii coagulării:

- activitate antifactor Xa, măsurată prin metoda amidolitică;
- în prezența plasmelor, activitatea antiXa a fraxiparinei este în medie echivalentă cu 90 AXa UI/mg (variază între 80-100 UI/mg);

- în absența plasmei, activitatea anti Xa a fraxiparinei este în medie echivalentă cu 85 AXa UI/mg (variază între 80-100UI/mg);
- activitatea anti IIa este sub 45UI/mg.

Raportul între activitatea anti Xa și anti IIa a fraxiparinei este de 3,2, în timp ce la heparina nefracționată acest raport este egal cu 1.

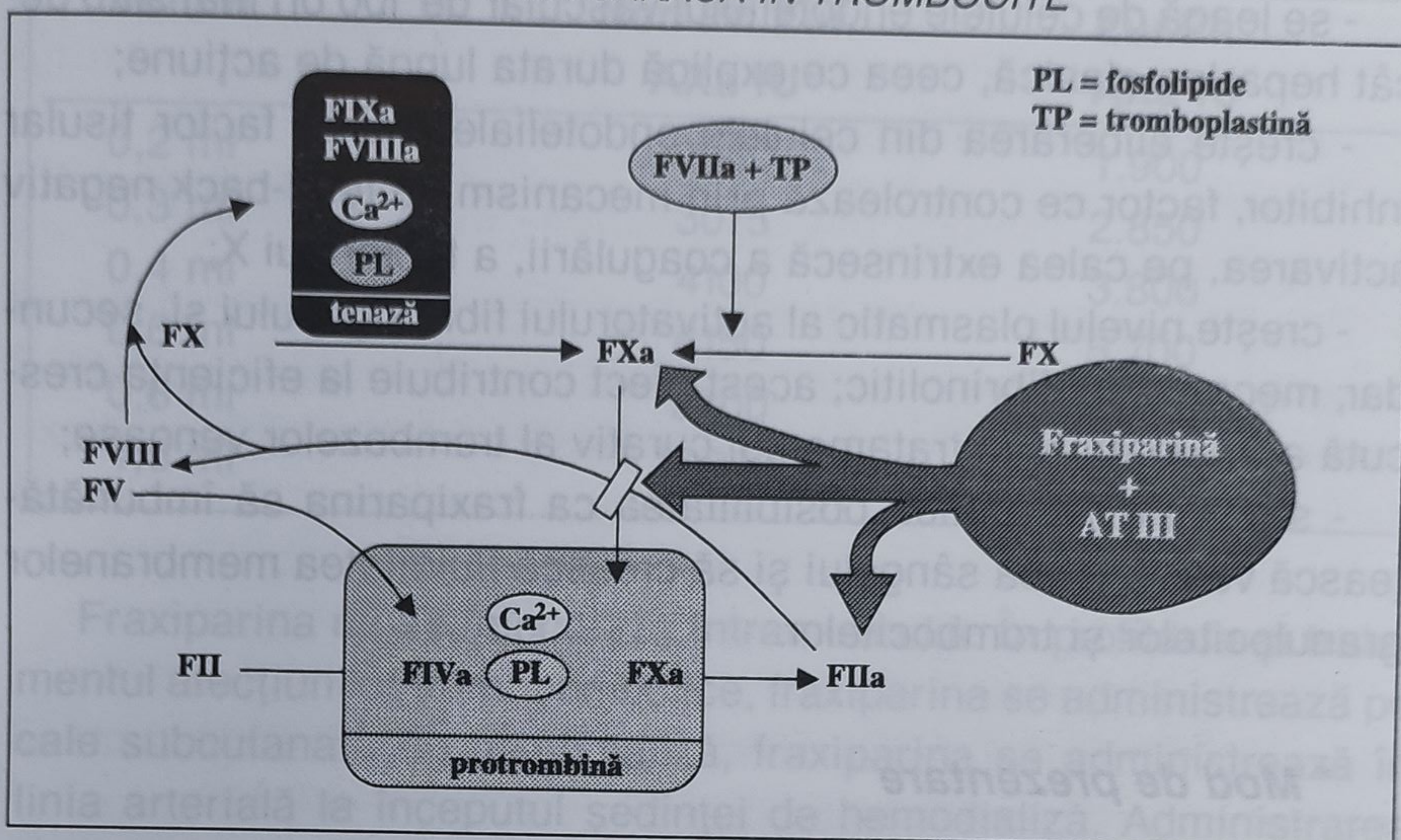
După administrare subcutanată, activitatea anti Xa a fraxiparinei atinge peak-ul plasmatic la 3-4 ore; timpul de înjumătățire după administrări repetate este de 3-4 ore; activitatea anti Xa persistă cel puțin 18 ore de la momentul injectării.

b) Inhibă generarea de trombină; efectul este secundar acțiunii anti IIa cu scăderea activării factorului V al coagulării și scăderea consecutivă a generării de protrombinază.

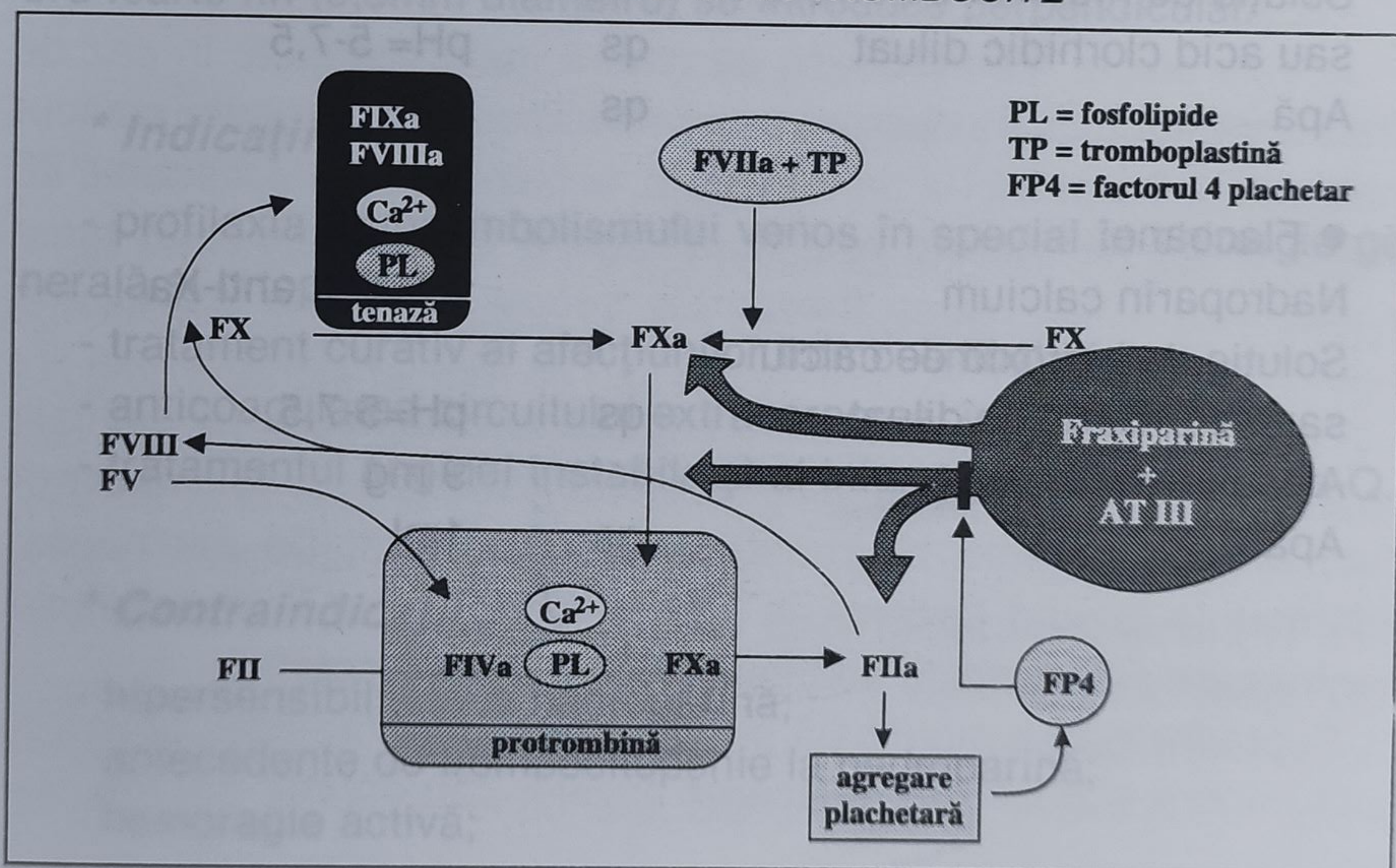
Efectul fraxiparinei asupra generării de trombină a fost studiat diferențiat în plasma săracă în trombocite respectiv în plasma bogată în trombocite de către Hemker et al (1986): în faza precoce a generării de trombină, fraxiparina, prin efectul său anti factor II (antitrombină III - mediat), inhibă urmele inițiale de trombină și astfel reduce activarea factorului V și consecutiv formarea de protrombinază; astfel, în plasma săracă în trombocite, inhibarea generării de trombină de fraxiparină se datorează în special efectului său anti IIa, contribuția efectului antiXa fiind redusă.

În plasma bogată în trombocite, pe lângă activarea factorului V, trombina induce și agregarea plachetară, cu eliberarea de factor 4 plachetar; factorul 4 plachetar leagă și neutralizează moleculele de heparină și fraxiparină, efect accentuat în special pe lanțurile cu GM mare; lanțurile din fraxiparină cu GM sub 5400 daltoni - care au activitate antiXa - scapă acestei inactivări pe când cele peste 5400 daltoni - cu activitate anti IIa - sunt epurate din plasmă. Astfel, este redus efectul anti IIa al fraxiparinei, ea având o înaltă activitate antiXa.

EFFECTUL FRAXIPARINEI ASUPRA GENERĂRII DE TROMBINĂ ÎN PLASMA SĂRACĂ ÎN TROMBOCITE



EFFECTUL FRAXIPARINEI ASUPRA GENERĂRII DE TROMBINĂ ÎN PLASMA BOGATĂ ÎN TROMBOCITE



c) Alte efecte ale fraxiparinei (independente de acțiunea asupra antitrombinei III):

- se leagă de celulele endoteliului vascular de 100 ori mai slab decât heparina clasică, ceea ce explică durata lungă de acțiune;
- crește eliberarea din celulele endoteliale a unui factor tisular inhibitor, factor ce controlează prin mecanism de feed-back negativ activarea, pe calea extrinsecă a coagulării, a factorului X;
- crește nivelul plasmatic al activatorului fibrinogenului și, secundar, mecanismul fibrinolitic; acest efect contribuie la eficiența crescută a fraxiparinei în tratamentul curativ al trombozelor venoase;
- studii in vivo indică posibilitatea ca fraxiparina să îmbunătățească vâscozitatea sângelui și să crească fluiditatea membranelor granulocitelor și trombocitelor.

*** Mod de prezentare**

● Soluții injectabile în fiole preumplute:

Nadroparin calcium 9.500 UI anti-Xa

Soluție de hidroxid de calciu

sau acid clorhidic diluat qs pH= 5-7,5

Apă qs 1 ml

● Flacoane:

Nadroparin calcium 9.500UI anti-Xa

Soluție de hidroxid de calciu

sau acid clorhidic diluat qs pH=5-7,5

Alcool benzilic 9 mg

Apă qs 1ml

Dozaje:**- Seringi preumplute:**

Volum	Non Ph.Eur. AXa IU	Eur.Ph. AXa IU
0,2 ml	2050	1.900
0,3 ml	3075	2.850
0,4 ml	4100	3.800
0,6 ml	6150	5.700
0,8 ml	8200	7.600
1,0 ml	10250	9.500

Fraxiparina nu se injectează intramuscular. În profilaxia și tratamentul afecțiunilor tromboembolice, fraxiparina se administrează pe cale subcutanată; în hemodializă, fraxiparina se administrează în linia arterială la începutul ședinței de hemodializă. Administrarea subcutanată se face de obicei la nivelul peretelui abdominal antero-lateral, alternând dreapta-stânga; acul - care trebuie să fie de calibru foarte fin (0,5mm diametru) se introduce perpendicular.

*** Indicații**

- profilaxia tromboembolismului venos în special în chirurgia generală și ortopedie;
- tratament curativ al afecțiunilor tromboembolice;
- anticoagulara circuitului extracorporeal în hemodializă
- tratamentul anginei instabile și al infarctului miocardic non-Q.

*** Contraindicații**

- hipersensibilitate la nadroparină;
- antecedente de trombocitopenie la nadroparină;
- hemoragie activă;

- pacienți cu afecțiuni hematologice cu risc crescut de hemoragii, cu excepția CID;

- ulcer peptic în perioadă de activitate;
- accident vascular hemoragic;
- endocardită acută bacteriană;
- contraindicație relativă - administrarea concomitentă de AINS sau de ticlopidină.

Datorită riscului de trombocitopenie heparin - indusă, în timpul terapiei cu fraxiparine este necesară monitorizarea regulată a numărului de trombocite; trombocitopenia în cursul terapiei cu fraxiparine a fost raportată extrem de rar; se poate asocia sau nu cu tromboze arteriale sau venoase; în primul caz diagnosticul este sugerat de unul din următoarele semne:

- trombocitopenie;
- scăderea numărului de trombocite cu 30-50% față de numărul anterior inițierii terapiei cu fraxiparine;
- agravarea trombozei inițiale sub tratament;
- apariția unei tromboze în timpul tratamentului;
- coagulare intravasculară diseminată.

Aceste efecte sunt probabil de natură imunoalergică; în caz de prim tratament cu fraxiparine, riscul de apariție al lor este crescut între ziua a 5-a și a 21-a de tratament; la bolnavii cu antecedente de trombocitopenie, aceste reacții pot apare mai devreme. În toate aceste cazuri, terapia cu fraxiparine trebuie întreruptă și înlocuită eventual cu altă *hgmm*.

Fraxiparina nu este indicată în timpul sarcinii; studii pe animale nu evidențiază efect teratogen sau efecte toxice pe făt dar nu există date privind trecerea nadroparinei prin placentă. De asemenea, informațiile privind trecerea în laptele matern sunt limitate, motiv pentru care nu se indică administrarea în timpul lactației.

Supradozajul se manifestă prin accidente hemoragice; de obicei sunt minore și dispar la reducerea dozelor sau oprirea tratamentu-

lui. În cazuri severe se indică administrarea de protamină care însă este antidot numai al efectului anticoagulant al nadroparinei și nu asupra activității sale anti Xa. 0,6 ml protamină neutralizează circa 0,1 ml nadroparină.

***Efecte secundare** - comune cu alte hgmm:

- manifestări hemoragice, de obicei de amploare mică și neamenințătoare de viață
- rare cazuri de trombocitopenie cu sau fără tromboze venoase sau arteriale
- necroză cutanată la locul de puncție
- hematoame la locul de puncție
- altele, foarte rare:
 - eozinofilie reversibilă la întreruperea tratamentului
 - alte reacții alergice, inclusiv edem glotic
 - creștere tranzitorie a transaminazelor
 - excepțional priapism și hiperkalemie reversibilă datorate efectului de inhibare a aldosteronului de către heparine

Fraxiparine (nadroparine calcium) - doze și indicații în situații particulare:

a) Profilaxia TVP în chirurgia generală și ginecologică: 0,3 ml/zi subcutanat, în priză unică cu 2-4 ore preoperator apoi se continuă cât timp persistă factorii de risc ai TVP (minim 7 zile). Are eficacitate mai mare decât a heparinei nefracționate administrată i.v. 5.000 UI/8 ore în profilaxia TVP, nu necesită monitorizarea testelor de coagulare, este mai ușor de administrat datorită prizei unice zilnice, poate fi administrată și în ambulator dacă factorii de risc ai TVP persistă. Poate fi administrată și la pacienți vârstnici. Incidența TEP postoperator este mai mică decât la pacienții care fac tromboprofilaxie cu heparină nefracționată. Sângerările la nivelul plăgii opera-

torii sunt comparabile cu cele apărute în timpul tratamentului profilactic cu heparină nefracționată.

Profilaxia TVP în *chirurgia ortopedică*: administrare subcutanată în priză unică zilnică; profilaxia cu fraxiparine se începe cu 12 ore înaintea intervenției chirurgicale, următoarea priză fiind la 12 ore postoperator; profilaxia se menține minim 10 zile sau mai mult, dacă factorii de risc ai TVP persistă (obligatoriu toată perioada spitalizării și, la nevoie, se continuă și în ambulator); dozele variază în funcție de perioada pre și postoperatorie și de greutatea corporală:

Greutate	Preoperator și zilele 1-3 postoperator	După ziua a 4-a postoperator
<50kg	0,2 ml	0,3 ml
50-69 kg	0,3 ml	0,4 ml
>70 kg	0,4 ml	0,6 ml

Incidența totală a TVP este asemănătoare cu cea a pacienților primind heparină i.v. la 8 ore dar incidența TVP proximale este semnificativ mai mică la cei tratați cu fraxiparine; frecvența complicațiilor hemoragice este semnificativ mai mică decât în cazul heparinei clasice.

Profilaxia în ambulator a TVP la pacienții cu *fracturi ale membrelor inferioare*: 0,3 ml/zi administrat în priză unică zilnică, în ambulator, subcutanat tot timpul cât durează imobilizarea prin atelă gipsată (în medie 15 zile). În comparație cu pacienții care nu au efectuat tromboprofilaxie, incidența TVP și a TEP au fost semnificativ mai mici (TVP la 4,8% în grupul tratat cu fraxiparine în comparație cu 16,5% în grupul netratat; Kujath și colab. 1993); nu s-au înregistrat accidente hemoragice, reacții alergice sau trombocitopenie.

Profilaxia la pacienți cu *afecțiuni medicale*: 0,3 ml/zi s.c. Aceeași eficacitate ca și heparina dar mai ușor de administrat; mai puține incidente hemoragice minore (hematoame, eritem la locul injectării) în comparație cu heparina.

b) Tratamentul TVP

Fraxiparine se administrează subcutanat, în două prize zilnice (la 12 ore interval), în doze în funcție de greutatea corporală:

Greutate	Doză ce se administrează s.c. la 12 ore
< 50kg	0,4 ml
50-59 kg	0,5 ml
60-69 kg	0,6 ml
70-79 kg	0,7 ml
80-89 kg	0,8 ml
> 90 kg	0,9 ml

Tratamentul durează minim 10 zile prelungindu-se până la dispariția semnelor de TVP; în această perioadă testele de coagulare nu se modifică, neexistând necesitatea monitorizării terapiei ca în cazul heparinei nefracționate; numeroase studii arată că eficacitatea este mai mare decât a heparinei administrate i.v. (rezoluție mai rapidă a trombusului dovedită venografic), este mai ușor de administrat, nu produce trombocitopenie. Incidența complicațiilor hemoragice este mai mică în comparație cu tratamentul cu heparină standard, apărând în special reacții hemoragice minore. Incidența TEP este mai mică în cazul tratamentului cu heparină nefracționată; recurența trombozei după tratament este mai rară decât după terapia cu heparină. Studiul FRAXODI (1997) arată că nadroparina poate fi administrată în terapia TVP și în priză unică zilnică (adaptată la greutatea corporală), eficacitatea fiind comparabilă cu administrării în 2 prize zilnice. Administrarea se poate face și în ambulator - atunci când gravitatea bolii o permite - ceea ce reprezintă un alt avantaj al fraxiparinei în comparație cu heparina dacă se ține seama de reducerea costurilor pentru spitalizare.

c) Fraxiparine (Nadroparina) în hemodializă**● Hemodializa cronică (IRC)**

Fraxiparina este deja consacrată în prevenirea coagulării circuitului extracorporeal în hemodializă, fiind prima dintre *hgmm* utilizate

în acest scop. Studii privind eficacitatea și siguranța terapiei cu fraxiparine la hemodializații cronic au fost efectuate încă din 1989, în prezent fiind stabilite cu exactitate dozele necesare în funcție de greutatea corporală. Aceste studii au urmărit - comparativ cu heparina standard - efectul a diferite doze de fraxiparine asupra incidenței coagulării circuitului extracorporeal, asupra volumului rezidual de sânge rămas în circuitul extracorporeal la sfârșitul ședinței de dializă, asupra timpului de tromboplastină parțială activat, timpului de trombină, activității anti Xa; de asemenea au fost măsurate fibrinopeptidul A, hematocritul, numărul de trombocite, ureea și creatinina sanguine. Fără a intra în amănunte asupra stadiilor acestor studii - care au testat doze diferite de fraxiparine administrate pe loturi diferite de dializați cronic - amintim rezultatele celor mai recente în conformitate cu care se aplică în prezent terapia cu fraxiparine la dializați:

- Un bolus unic de fraxiparine de 4.000 UI AXa administrat pe linia arterială la începutul unei ședințe de 4 ore de hemodializă are aceeași eficiență în prevenirea coagulării circuitului extracorporeal ca și heparina standard administrată fie în perfuzie continuă pe linia arterială fie fracționat;

- La sfârșitul ședinței de dializă nivelul fibrinopeptidului A a fost foarte scăzut, timpul de tromboplastină parțială activată nesemnificativ prelungit, timpul de trombină semnificativ crescut, toate valorile revenind la normal în 48 ore, deci înaintea următoarei ședințe de dializă; pacienții primind heparină nefracționată au avut valori semnificativ crescute ale ambilor timpi de coagulare menționați;

- Numărul de trombocite nu s-a modificat la pacienții tratați cu fraxiparine;

- Măsurarea activității anti Xa a demonstrat că fraxiparina nu se acumulează în timpul terapiei;

- Pacienții sub terapie cu eritropietină necesită doze mai mari de fraxiparine, lucru valabil și la cei ce primesc heparină nefracționată

- Efectele secundare hemoragice au fost minore și foarte rare;

- Într-un studiu efectuat pe 4 ani (Deuber & Schulz 1991) s-a demonstrat scăderea semnificativă a colesterolului și trigliceridelor serice.

S-a concluzionat că fraxiparine are aceeași eficiență ca și heparina clasică în prevenirea coagulării circuitului extracorporeal, având în plus anumite avantaje: facilitatea administrării, nu este necesară monitorizarea terapiei prin efectuarea de probe de coagulare, lipsa efectului pe metabolismul lipidic, absența efectului osteoporotic al heparinei clasice.

Fraxiparina se administrează în priză unică la începutul ședinței de dializă, dozele - în funcție de greutatea corporală fiind arătate în tabelul următor:

Greutate corporală (kg)	Cantitate administrată la începutul ședinței de dializă pe linia arterială
< 50	0,3 ml
50 - 69	0,4 ml
> 70	0,6 ml

Dozele de mai sus sunt orientative; în funcție de efectul și eficiența la primele ședințe de dializă, aceste doze pot fi modificate ulterior. La pacienții cu risc crescut hemoragic, dozele se reduc la jumătate. Pentru ședințele de dializă cu durată mai mare de 4 ore se poate administra o priză adițională de fraxiparine în timpul ședinței de dializă.

● Hemodializa în IRA

Deși teoretic fraxiparina ar avea numeroase avantaje în comparație cu heparina clasică la pacienții cu IRA - pacienți cu risc hemoragic crescut și cu patologie diversă - în prezent există puține studii privind folosirea ei în IRA.

● Hemodializa cronică la copii

Fraxiparina prezintă aceleași avantaje ca și în hemodializa croni-

că la adulți. Doza uzuală folosită este de 120 UI/kg corp administrată la începutul ședinței pe linia arterială.

d) *Tratamentul anginei instabile și infarctului miocardic non-Q*

Fraxiparina se administrează subcutanat, la 12 ore în asociere cu aspirină 325 mg/zi. Doza inițială se administrează sub formă de bolus intravenos de 86 UI anti-Xa/kg urmată de administrări subcutanate de 86 UI anti-Xa/kg.

Durata tratamentului este în medie de 6 zile.

Doza se ajustează în funcție de greutatea corporală după cum este prezentată în tabelul următor:

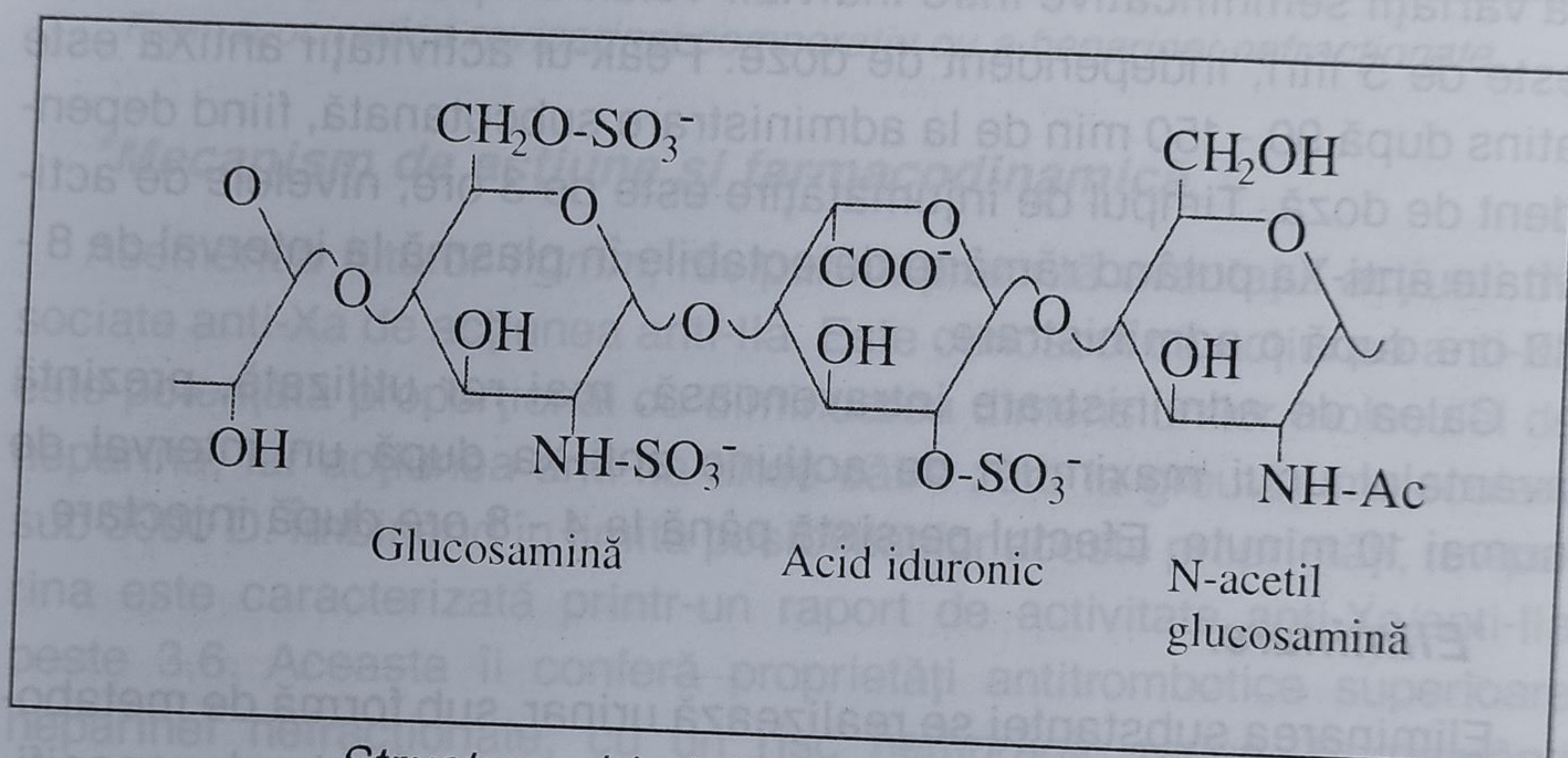
Greutate (kg)	Volum injectat		
	bolus IV inițial	injecții sc. la 12 ore	IU anti-Xa
< 50	0,4 ml	0,4 ml	3800
50 - 59	0,5 ml	0,5 ml	4750
60 - 69	0,6 ml	0,6 ml	5700
70 - 79	0,7 ml	0,7 ml	6650
80 - 89	0,8 ml	0,8 ml	7600
90 - 99	0,9 ml	0,9 ml	8550
≥ 100	1,0 ml	1,0 ml	9500

3.4. REVIPARINA SODICĂ (CLIVARINE)

Reviparina sodică - comercializată sub denumirea de Clivarin de către firma KNOLL este o heparină cu moleculă mică aparținând generației a II-a. Configurația moleculară a fost proiectată în scopul obținerii unui maxim de efect antitrombotic cu un risc hemoragic minim. Raportul acțiunilor anti-Xa/anti-IIa ale reviparinei este de 3-5: 1.

*Farmacologie

Reviparina se obține prin prelucrarea moleculei de heparină nefracționată de înaltă puritate preluată din celule ale mucoasei intestinale porcine. Aceasta este supusă unei reacții de depolimerizare prin clivaj cu acid nitros, urmată de purificare cromatografică. Rezultatul este un amestec de mucopolizaharide cu o greutate moleculară cuprinsă între 3150 - 5150 D, cu o medie de 3500 - 4500 D. Componentul principal este o unitate dizaharidică alcătuită dintr-un acid uronic și D-glucosamină. Lungimea medie a lanțurilor polizaharidice este de 12 unități zaharidice; peste 90% din aceste lanțuri au greutăți moleculare cuprinse între 2700 - 8600 D, proprietate ce le asigură acțiunea importantă anti-factor Xa.



Structura chimică a reviparinei sodice

*Proprietăți fizico-chimice:

- sare sodică sub formă de pudră de culoare albă;
- solubilă în apă, în soluție de acid clorhidric 0,1 N și în soluție de hidroxid de sodiu 0,1 N;
- insolubilă în metanol, etanol, dietil-eter și N-hexan;
- pH cuprins între 5,5 și 8 în soluție apoasă 1%;
- puritatea produsului comercial corespunde reglementărilor DAB 10/European Pharmacopoeia în ceea ce privește proteinele, metale-

le grele, nitrogenul, sulful, cenușa sulfatată, toxicitatea, substanțele hipotensive, pirogenii și impuritățile microbiene;

- nu conține substanțe antioxidante sau conservante.

***Recomandări de păstrare:**

- este garantată stabilitatea pe o durată de 3 ani, în condiții de păstrare la temperatura camerei (15 - 30°C).

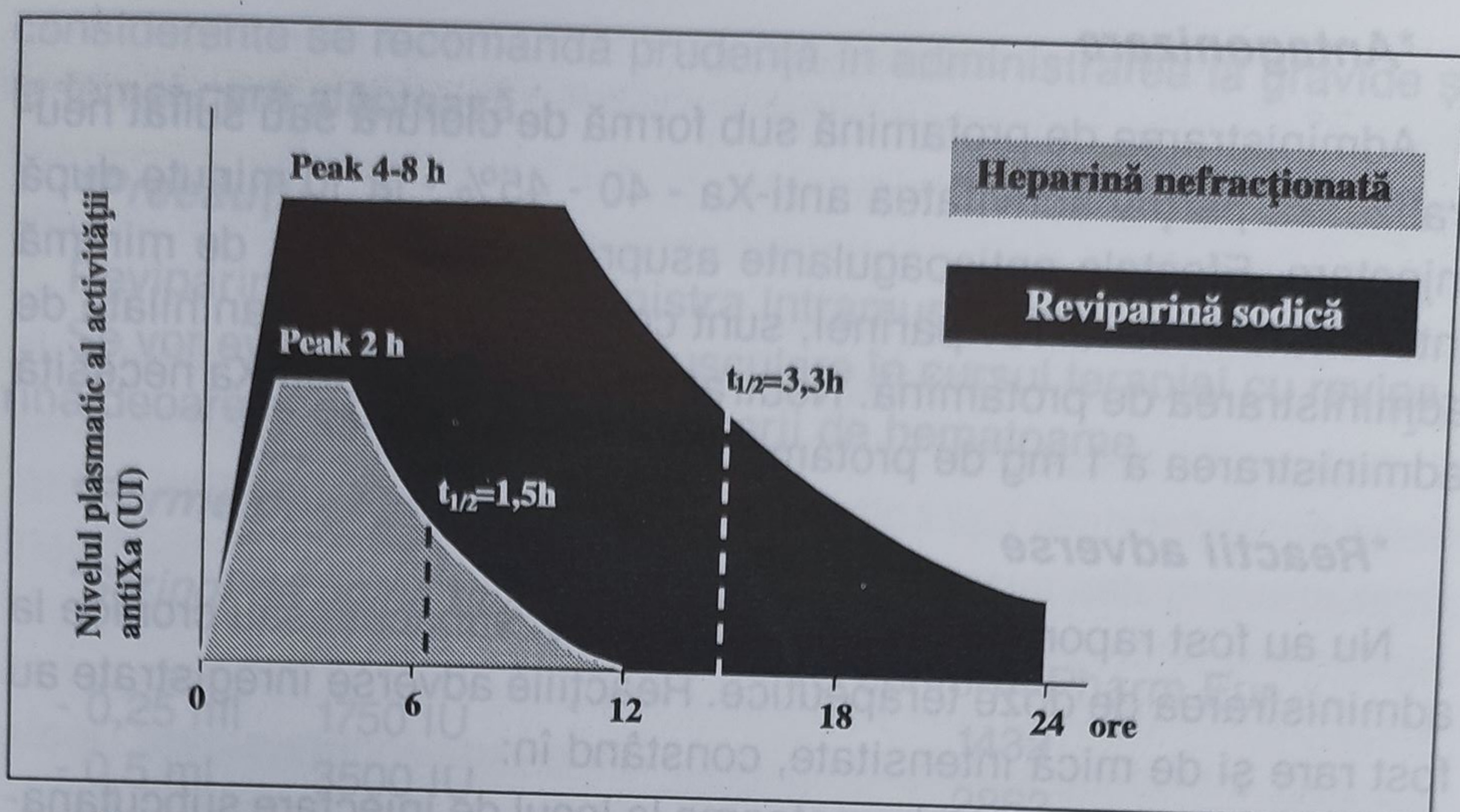
***Mod de administrare:**

Calea de administrare preferențial utilizată pentru reviparină este injectarea subcutanată, cu o biodisponibilitate de 95% - semnificativ mai mare față de cea a heparinei nefracționate și fără a prezenta variații semnificative între indivizi. Volumul aparent de distribuție este de 5 litri, independent de doze. Peak-ul activității antiXa este atins după 90 - 150 min de la administrare subcutanată, fiind dependent de doză. Timpul de înjumătățire este de 3 ore, nivelele de activitate anti-Xa putând rămâne detectabile în plasmă la interval de 8 - 10 ore după o administrare.

Calea de administrare intravenoasă, mai rar utilizată, prezintă avantajul unui maximum de acțiune anti-Xa după un interval de numai 10 minute. Efectul persistă până la 4 - 8 ore după injectare.

***Eliminare:**

Eliminarea substanței se realizează urinar, sub formă de metaboliți inactivi, după prealabilă scindare sub acțiunea enzimelor specifice - heparinaza și heparin-sulfamidaza. La pacienții cu insuficiență renală avansată eliminarea reviparinei este întârziată, timpul de înjumătățire plasmatică fiind prelungit până la aproximativ 5 ore. Extracția prin dializă este redusă, sub 10%.



Farmacocinetica reviparinei comparativ cu a heparinei nefracționate

*Mecanism de acțiune și farmacodinamică

Asemenea tuturor *hgmm*, reviparina prezintă avantajul acțiunii dissociate anti-Xa de acțiunea anti-IIa. Este cunoscut că acțiunea anti-Xa este potențată proporțional cu diminuarea dimensiunilor moleculei de heparină, iar acțiunea anti-IIa tinde către zero la greutatea moleculară sub 3000 D. Îmbinând în limita posibilităților aceste proprietăți, reviparina este caracterizată printr-un raport de activitate anti-Xa/anti-IIa peste 3,6. Aceasta îi conferă proprietăți antitrombotice superioare heparinei nefracționate, cu un risc hemoragic redus. Comparând efectele după administrarea unei doze de reviparină cu rezultatele administrării de heparină nefracționată, activitatea anti-Xa a reviparinei este multiplicată de 5 ori, persistând un interval de timp de 3 ori mai lung, cu risc hemoragic practic neglijabil; nu are efect asupra timpului parțial de tromboplastină activată (activitate anticoagulantă de 10 ori inferioară heparinei nefracționate). Traducând în unități de măsură aceste caracteristici, potența reviparinei este de 2500 unități anti-Xa (U), respectiv 1750 unitati internationale anti-Xa (IU) și 1432 (IU) Pharm Eur după injectarea a 0,25 ml soluție.

***Antagonizare**

Administrarea de protamină sub formă de clorură sau sulfat neutralizează parțial activitatea anti-Xa - 40 - 45% - la 10 minute după injectare. Efectele anticoagulante asupra factorului IIa, de minimă intensitate în cazul reviparinăi, sunt complet și imediat anihilate de administrarea de protamină. Neutralizarea a 100 IU anti-Xa necesită administrarea a 1 mg de protamină.

***Reactii adverse**

Nu au fost raportate efecte toxice acute, subacute sau cronice la administrarea de doze terapeutice. Reacțiile adverse înregistrate au fost rare și de mică intensitate, constând în:

- intoleranțe locale și hematoame la locul de injectare subcutanată, atribuite procedurii de injectare.

- reacții alergice - de mică intensitate: cefalee, febră, dureri musculare, urticarie, prurit, dispnee, hipotensiune.

Creșteri ale nivelelor transaminazelor serice, ale lactatdehidrogenazei și lipazei au fost rar semnalate, pasagere și de intensitate inferioară celor secundare heparinoterapiei clasice. A fost semnalată ca reacție adversă cu frecvență mică trombocitopenia, de cele mai multe ori moderată.

Osteoporoza este semnalată extrem de rar ca reacție adversă la administrarea de reviparină (cu o frecvență de 5 - 7 ori mai mică în comparație cu heparina standard).

În cazuri foarte rare terapia cu Clivarin poate induce un hipoaldosteronism asociat cu hiperpotasemie și acidoză metabolică, mai ales la pacienți cu funcție renală afectată și diabet zaharat.

Nu au fost publicate rezultate certe ale studiilor clinice privind efectele teratogene. Nu s-au consemnat efecte adverse asupra fertilității. Studiile efectuate în trimestrele 2 și respectiv 3 nu au demonstrat ca reviparina ar traversa placenta, dar s-au consemnat scăderi ale greutateii la fetoși expuși la doze de 10 mg/kg corp. Nu se cunoaște dacă reviparina se secretă în laptele matern. Din aceste

considerente se recomandă prudență în administrarea la gravide și la femei care alăptează.

***Precauții**

Reviparina nu se va administra intramuscular.

Se vor evita injecțiile intramusculare în cursul terapiei cu reviparină deoarece există riscul producerii de hematoame.

***Forme de prezentare:**

**Seringi de unică utilizare conținând:*

		IU conform Pharm Eur
- 0,25 ml	1750 IU	1432
- 0,5 ml	3500 IU	2863
- 0,6 ml	4200 IU (gradate)	3436
- 0,9 ml	6300 IU (gradate)	5153

**Fiole de plastic ce conțin aceleași doze de mai sus.*

**Fiole multidoză având drept conservant alcool benzilic 1%:*

- 6 ml	42.000 IU	34.356
--------	-----------	--------

Factorul de conversie între unitățile internaționale vechi (OMS) și unitățile internaționale noi (Pharm. Eur.) este 0,818. Ex: 4200 UI x 0,818 = 3436 antiXa conform Pharm. Eur.

***Indicații:**

- profilaxia bolii tromboembolice venoase (tromboza venoasă profundă și trombembolism pulmonar) în urma intervențiilor cu risc trombotic mediu - chirurgie generală - și cu risc trombotic înalt - ortopedie;
- tratamentul trombembolismului venos - tromboza venoasă profundă și trombembolism pulmonar;
- profilaxia coagularii la nivelul circuitului extracorporeal în hemodializă;

Numeroase studii încă în desfășurare demonstrează posibilitatea extinderii indicațiilor reviparinei în alte domenii:

- angioplastia coronariană percutană transluminală (PTCA);
- terapia anticoagulantă în pediatrie - complicații tromboembolice în boli congenitale și după intervenții chirurgicale, tromboze datorate liniilor venoase centrale, boli tromboembolice arteriale;
- profilaxia complicațiilor tromboembolice din cursul sarcinii.

Indicațiile reviparinei în domeniul chirurgiei - prevenția trombozelor postoperatorii - și ca tratament al trombozelor constituite sunt deja consacrate, avantajele dovedite ale acestui tip de tratament fiind certe. Utilizarea reviparinei în celelalte domenii - profilaxia în angioplastie coronariană percutană transluminală și în hemodializă - a fost introdusă mai recent; rezultatele sunt încurajatoare, toate studiile efectuate sau aflate în desfășurare recomandând continuarea administrării terapiei cu reviparină.

a) Profilaxia trombozelor venoase profunde postoperatorii

Reprezintă una dintre primele utilizări ale reviparinei; eficacitatea terapiei cu reviparină în acest domeniu a fost deja dovedită prin numeroase studii clinice cu rezultate deosebit de bune. Experiența acumulată în decursul unei perioade de mai bine de un deceniu recomandă utilizarea reviparinei în profilaxia accidentelor trombotice atât în chirurgia cu risc mediu - chirurgia abdominală, cât și în intervențiile chirurgicale cu risc trombotic major - ortopedie.

Reviparina în chirurgia generală

Doza optimă recomandată este de 2500 anti-Xa U/24 ore, respectiv echivalentul a 1750 anti-Xa IU/24 ore, respectiv echivalentul a 1432 IU conform Pharm. Eur., în administrare subcutanată, prima doză fiind administrată la 2 ore preoperator; dozele se administrează la aceeași oră a fiecărei zile pe o durată de 7 zile. Acțiunea antitrombotică a fost dovedită a fi egală cu cea a heparinei clasice și a altor heparine fracționate; riscurile hemoragice și frecvența hematoamelor plăgii chirurgicale sunt minime, net inferioare față de terapia cu heparină standard sau terapia cu alte *hgmm*.

Reviparina în ortopedie

Doza optimă indicată este de 6000 anti-Xa U/24 ore, respectiv 4200 anti-Xa IU/24 ore, respectiv echivalentul a 3436 IU conform Pharm. Eur., în administrare subcutanată, prima doză recomandându-se a fi administrată cu 12 ore preoperator; dozele se injectează la aceeași oră în fiecare zi, pe o durată medie de 14 zile. Eficiența terapiei cu reviparina depășește cu mult rezultatele obținute prin administrare de heparină nefracționată, fiind la același nivel de competență cu alte heparine cu moleculă fracționată (enoxaparina); riscurile hemoragice la aceste doze relativ mari de heparină rămân, în cazul reviparinei, minime.

b) Tratamentul trombozelor venoase profunde

Doza optimă este de 175 anti-Xa IU/kg/24 ore, divizată în două injecții subcutanate, administrată timp de 10 zile. Eficiența acestei terapii este egală cu cea a heparinei clasice, cu o recurență a trombozei venoase de aproximativ 5%. Riscul hemoragic se situează la același nivel cu cel dat de administrarea de heparină clasică: 2 - 3%. Avantajele sunt date de efectul antitrombotic constant al reviparinei, cu o mai bună predictibilitate a terapiei, diminuând durata spitalizării obligatorii.

c) Angioplastia coronariană percutană transluminală

Datorită efectului dovedit de inhibare a proliferării și migrării celulelor musculare netede, a fost studiată eficiența reviparinei în tratamentul preventiv al restenozării post angioplastie coronariană percutană transluminală. Rezultatele sunt foarte bune în faza acută, administrarea reviparinei scăzând cu 52% incidența complicațiilor datorate restenozării în perioada imediat următoare operației - 7 zile postoperator. Frecvența crește în perioada următoare, dar rămâne sub incidența consemnată la pacienții în tratament cu heparina clasică, până la ziua 28 postoperator. Aceste efecte, deși nu influențează rata restenozărilor după o perioadă de 6 luni de la intervenție, sunt totuși superioare celor consemnate de alte studii privind

hgmm. Recomandările privitoare la doze sunt încă în studiu: bolus de 1750 - 3500 sau 7000 anti-Xa UI, urmat de perfuzarea unei doze de 5200 - 7000 sau 10500 anti-Xa UI în prima zi, apoi zilnic 2 x 1750 anti-Xa UI subcutanat, timp de 20 de zile. Toate regimurile utilizate au fost bine tolerate, nu s-au înregistrat accidente hemoragice.

d) Hemodializa

Reviparina ca anticoagulant de protecție pentru circuitul extracorporeal din hemodializă a fost introdusă relativ recent în practică. Rezultatele clinice sunt bune, eficiența fiind comparabilă cu cea a nadroparinei - deja consacrată în acest domeniu. Avantajul major este reprezentat de incidența scăzută a accidentelor hemoragice comparativ cu cea înregistrată la utilizarea heparinei clasice. De asemenea, nu este de neglijat lipsa de efecte negative asupra profilului lipidic. Stabilirea dozelor optime necesită încă studii clinice aprofundate, majoritatea specialiștilor recomandând administrarea unui bolus de 85 anti-Xa IU/kg corp pe linia arterială la începutul ședinței de dializă de 4 ore. În cursul ședințelor cu o durată mai mare sau dacă sunt sesizate depozite de fibrină la nivelul circuitului se recomandă suplimentarea cu o a doua doză de 33 anti-Xa UI/kg corp.

***Contraindicații:**

● Absolute

- neurochirurgie
- puncție lombară
- anestezie spinală sau peridurală
- alergie cunoscută la heparina sau/și reviparină, inclusiv reacție trombocitopenică
- boli asociate cu risc hemoragic crescut - diateze hemoragice, deficite de factori ai coagulării, afecțiuni hepatice, renale sau pancreatice severe, trombocitopenii severe
- afecțiuni ce asociază leziuni vasculare - ulcer gastric, duo-

denal, hipertensiune arterială cu presiunea diastolică > 105 mmHg, accident vascular hemoragic, anevrism arterial cerebral, retinopatie, hemoragie a corpului vitros, endocardită cronică.

- iminența de avort.

● Relative

- suspiciune de boală malignă cu risc hemoragic crescut
- litiază renală
- etilism cronic.

Se recomandă prudență în administrarea reviparinei la vârstnici și pacienți aflați în tratament cu: medicamente ce cresc riscul hiperpotasemiei, anticoagulante orale, aspirină, cefalosporine.

Se descrie producerea unui trombus, de obicei puțin aderent, într-o venă profundă. De regulă, este afectată o venă proximală sau distală a extremităților, a bazinului, venele cave sau o venă profundă a gâtului; TVP poate apărea și în sinusurile venoase sau în diferite organe, mai ales abdominale, inclusiv la nivelul venei porte.

TVP este adesea subdiagnosticată datorită heterogenității manifestărilor clinice; în 50% din cazuri manifestările clinice lipsesc; ca urmare, estimarea frecvenței reale în populație este extrem de dificilă efectuându-se frecvent postmortem. În Europa, în 1992, incidența TVP a fost de 160 cazuri la 100.000 locuitori iar mortalitatea anuală prin TVP a fost de aproximativ 60 decese la 100.000 locuitori. În SUA, aproximativ 100.000 pacienți spitalizați mor anual prin TEP. Incidența sindromului posttrombotic este de circa 35-69% după 2 ani de la episodul de TVP și de 49-100% la 5-10 ani de la TVP; sindromul posttrombotic se complică adesea de modificări trofice cutanate până la ulcere venoase; în Europa, rata anuală a ulcerelor venoase este de 300 la 100.000 locuitori și din aceștia 25% au avut în antecedente TVP.

Determinarea populației cu risc de a dezvolta TV implică cunoașterea factorilor implicați în patogenia; aceștia sunt reușiți sub denumirea de triada lui Virchow:

IV. HGMM ÎN PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBEMBOLISMUL VENOS (TV)

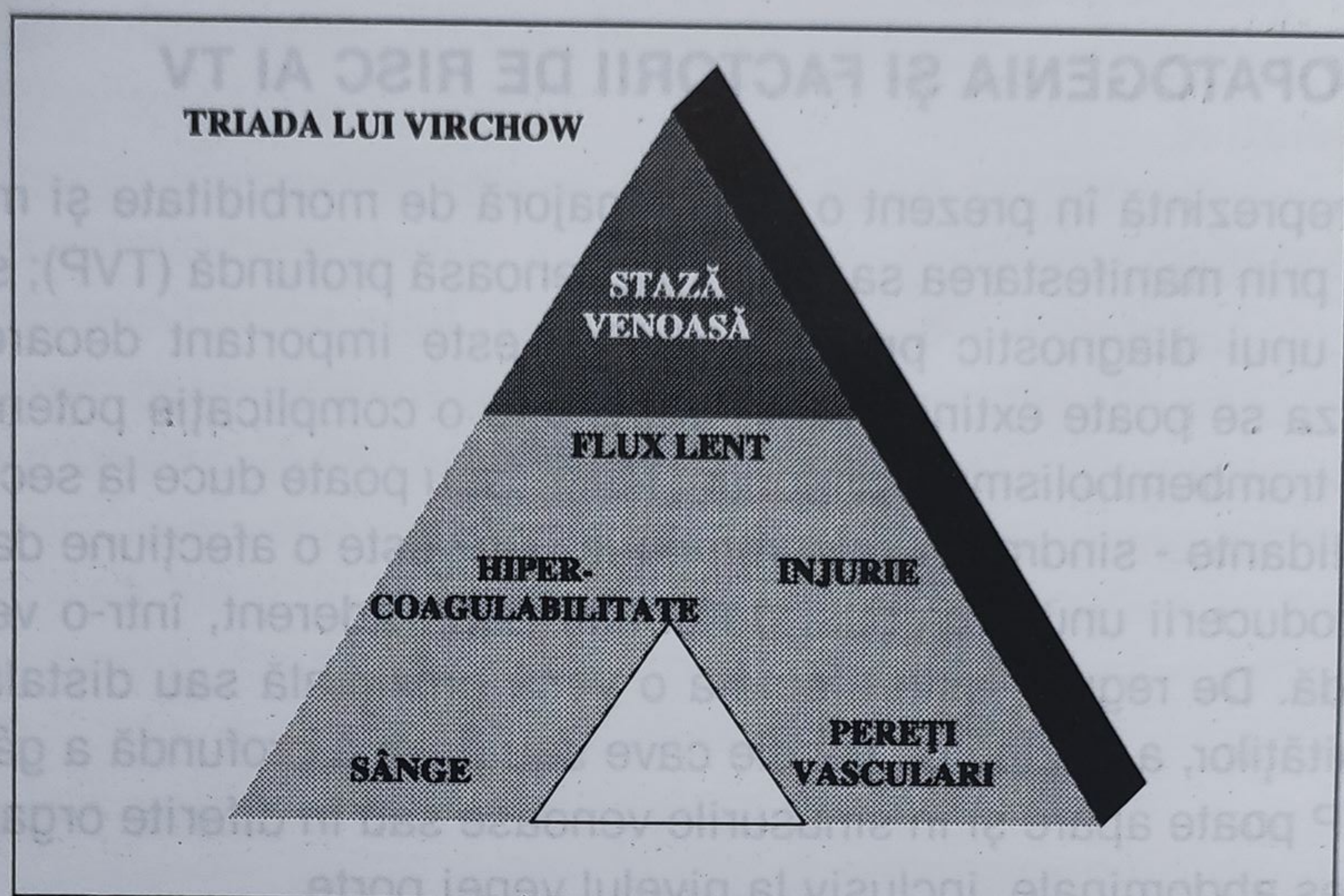
ETIOPATOGENIA ȘI FACTORII DE RISC AI TV

TV reprezintă în prezent o cauză majoră de morbiditate și mortalitate prin manifestarea sa tromboza venoasă profundă (TVP); stabilirea unui diagnostic precoce al TVP este important deoarece tromboza se poate extinde rapid ducând la o complicație potențial letală - trombembolismul pulmonar (TEP) - sau poate duce la sechele invalidante - sindromul posttrombotic. TVP este o afecțiune datorată producerii unui trombus, de obicei puțin aderent, într-o venă profundă. De regulă, este afectată o venă proximală sau distală a extremităților, a bazinului, venele cave sau o venă profundă a gâtului; TVP poate apare și în sinusurile venoase sau în diferite organe, mai ales abdominale, inclusiv la nivelul venei porte.

TVP este adesea subdiagnosticată datorită heterogenității manifestărilor clinice; în 50% din cazuri manifestările clinice lipsesc; ca urmare, estimarea frecvenței reale în populație este extrem de dificilă efectuându-se frecvent postmortem. În Europa, în 1992, incidența TVP a fost de 160 cazuri la 100.000 locuitori iar mortalitatea anuală prin TVP a fost de aproximativ 60 decese la 100.000 locuitori. În SUA, aproximativ 100.000 pacienți spitalizați mor anual prin TEP. Incidența sindromului posttrombotic este de circa 35-69% după 3 ani de la episodul de TVP și de 49-100% la 5-10 ani de la TVP; sindromul posttrombotic se complică adesea de modificări trofice cutanate până la ulcere venoase; în Europa, rata anuală a ulcerelor venoase este de 300 la 100.000 locuitori și din aceștia 25% au avut în antecedente TVP.

Determinarea populației cu risc de a dezvolta TV implică cunoașterea factorilor implicați în patogenie; aceștia sunt reuniți sub denumirea de **triada lui Virchow**:

- *leziuni ale peretelui venos*
- *hipercoagulabilitatea sanguină*
- *staza venoasă*



a. *Leziuni ale peretelui vascular* se pot asocia următoarelor condiții clinice:

- traumatisme
- arsuri
- intervenții chirurgicale pe membrele inferioare
- sepsis
- boala varicoasă
- sindrom posttrombotic

Lezarea endoteliului venos crează o soluție de continuitate ce pune în contact sângele cu straturile subendoteliale; se produce aderarea plachetară urmată de eliberarea din țesuturile lezate de tromboplastină tisulară cu activarea secundară a factorului VII al coagulării și, pe calea extrinsecă a coagulării, la formarea trombului.

b. *Staza venoasă* reprezintă cauza principală de TVP; sângele stagnează în special la nivelul valvelor venelor sau la confluența a două vene cu viteze de scurgere a sângelui diferite, favorizând concentrarea locală a factorilor coagulării al căror clearance este diminuat. Mecanismele prin care se produce stază venoasă pot fi multiple:

- insuficiență cardiacă;
- hipervâscozitate sanguină;
- boală varicoasă;
- hipovolemie importantă (în care mecanismul contractil compensator al venelor devine inefficient);
- suprimarea sau diminuarea pompei musculare (în perioada postoperatorie, hemiplegici, paraplegici);
- diminuarea presei abdominale (hernii voluminoase, eventrații);
- ortostatism prelungit.

Pacienții cu insuficiență cardiacă, în special dreaptă, cei imobilizați mult timp la pat (paraplegici, hemiplegici), cei cu tumori abdominale masive sau cu ascită voluminoasă, gravidele cu sarcină avansată, pacienții din perioada postoperatorie sau postpartum, pacienții cu boală varicoasă sunt cel mai frecvent afectați de TVP a căror cauză principală este staza venoasă.

c. *Hipercoagulabilitatea sanguină* poate rezulta din:

- hiperactivitate plachetară:
- număr crescut de trombocite: după splenectomie, sindroame mielodisplazice, după anticoncepționale orale;
- hiperadezivitate plachetară: după intervenții chirurgicale, infarct miocardic;
- hiperagregabilitate plachetară: trombocitemii esențiale, hiperlipoproteinemii, după anticoncepționale orale;
- eliberare de factori procoagulanți: coagulare intravasculară diseminată (CID), purtători de valve cardiace artificiale;

- activarea factorilor plasmatici ai coagulării: intervenții chirurgicale, neoplazii, traumatisme, arsuri;
- scăderea concentrației sau a activității inhibitorilor naturali ai coagulării:
 - deficiență de proteină C: ereditară sau dobândită (CID, insuficiență hepatică severă, postoperator, sindrom hemolitic-uremic, purpura trombocitopenică etc)
 - deficiență de antitrombină III: ereditară sau dobândită (CID, sindrom nefrotic, șoc, arsuri întinse, tratament cu anticoncepționale orale, insuficiență hepatică severă, leucemie promielocitară)
 - scăderea activității sistemului fibrinolitic.

Diagnosticul precoce al TVP și al situațiilor cu risc crescut de TVP este extrem de important datorită complicațiilor severe pe care le poate produce. **Tratamentul profilactic este adesea eficace.** Costul prevenirii acestor complicații este mult mai mic decât al tratării lor. În tabelul următor sunt prezentați principalii factori de risc ai TVP:

- traumatisme chirurgicale (operații) sau nechirurgicale;
- imobilizare prelungită;
- vârsta înaintată;
- neoplazii;
- insuficiență cardiacă dreaptă sau globală;
- boală varicoasă a membrelor inferioare;
- obezitate;
- TVP în antecedente;
- sindrom nefrotic;
- terapie cu anticoncepționale orale;
- sarcină;
- toate stările cu hipercoagulabilitate sanguină ereditară sau dobândită;
- anticorpi antifosfolipidici.

Incidența TVP este mai mare dacă se cumulează mai mulți factori de risc. Mai multe conferințe au încercat de a grupa care din

pacienți au risc de a dezvolta TV și necesită tratament profilactic. Majoritatea acestora recunosc trei grupe de risc:

- pacienți cu **risc mic**:

- intervenții chirurgicale cu durată < 30 minute, fără alți factori de risc în afară de vârstă;
- intervenții chirurgicale cu durată > 30 minute la persoane sub 40 ani și fără alți factori de risc;
- traumatisme minore sau afecțiuni medicale ușoare;

- grupa cu **risc mediu**:

- intervenții majore chirurgicale generale, urologice, ginecologice, cardiotoracice, vasculare, neurologice; intervenții cu durată > 60 minute; vârstă > 40 ani + alți factori de risc asociați
- afecțiuni medicale severe: afecțiuni cardiace sau pulmonare, boli inflamatorii ale intestinului
- traumatisme sau arsuri severe
- intervenții chirurgicale minore, traumatisme minore sau afecțiuni medicale ușoare-medii la pacienți cu antecedente de TVP sau TEP

- grupa cu **risc crescut**:

- fracturi sau intervenții chirurgicale ale pelvisului, șoldului, membrilor inferioare;
- intervenții chirurgicale pelvine sau abdominale pentru cancer
- intervenții chirurgicale majore, traumatisme severe sau afecțiuni medicale severe la pacienți cu antecedente de TVP sau TEP;
- paralizia membrilor inferioare (hemiplegici, paraplegici etc);
- amputația unui membru inferior.

Incidența TVP variază de la 10% în grupa cu risc mic până la 40-80% în grupa cu risc crescut; frecvența TEP fatal este sub 0,01% în grupa cu risc mic și ajunge la 1-10% în grupa cu risc crescut.

În chirurgie, cele mai frecvente **situații asociate cu risc crescut de TVP**, enumerate în ordinea descrescândă a incidenței (de la 75-80% până la 20-25%) sunt:

- leziuni ale măduvii spinării;
- artroplastia genunchiului;
- amputația unui membru;
- chirurgia șoldului / artroplastia șoldului;
- fracturi ale membrelor inferioare;
- prostatectomie deschisă;
- intervenții chirurgicale pe abdomen;
- intervenții ginecologice;
- transplant renal;
- chirurgie toracică non-cardiacă;
- neurochirurgie;
- meniscectomie deschisă.

Pacienții operați au cel mai mare risc de TVP; incidența TVP depinde de durata intervenției chirurgicale și a imobilizării postoperatorii. De obicei în perioada perioperatorie sunt cumulați mai mulți factori de risc pentru TVP: creșterea coagulabilității sanguine prin eliberarea de tromboplastine tisulare, stază venoasă prin suprimarea pompei musculare, prin feși sau aparate gipsate, scăderea activității plasminogenului, leziuni ale pereților venoși prin traumatism operator direct etc. Pacienții cu riscul cel mai crescut de TVP sunt cei ce suferă operații pe coloană, bazin și femur; riscul este cu atât mai mare dacă pacienții au istoric de TVP sau de TEP, insuficiență cardiacă sau neoplazii. Incidența TVP poate depăși 80% la acești din urmă pacienți.

Se poate face și o subliniere a principalilor **factori de risc ai TVP care țin de pacient:**

- vârstă avansată;
- obezitate;
- boală varicoasă;
- imobilizare la pat mai mult de 4 zile;
- poziție cu picioarele mult timp atârănânde (călătorii lungi);
- cancer;

- sarcină;
- lăuzie;
- terapie cu doze mari de estrogeni;
- infecții;
- antecedente de TVP sau TEP;
- trombofilie:
 - deficiența de antitrombină III, proteină C sau proteină S;
 - anticorpi antifosfolipidici;
 - deficiențe ale sistemului fibrinolitic.

Riscul TEP este în medie de 50% la pacienții chirurgicali față de 30% la cei cu afecțiuni medicale; dintre pacienții cu afecțiuni medicale riscul cel mai crescut de TEP îl au cei cu neoplazii avansate.

Pentru calcularea rapidă a riscului de tromboză venoasă profundă în mediu chirurgical se pot folosi normograme ce țin seama atât de tipul intervenției chirurgicale, cât și de factorii care țin de pacient:

- operații cu risc crescut: proteză de șold sau genunchi; neoplazie diseminată operată;
- operații cu risc mediu: intervenții în chirurgia generală cu durată > 30 minute, fracturi de 1/2 superioară femur; aparate gipsate ce necesită imobilizare la pat;
- operații cu risc scăzut: intervenții în chirurgia generală < 30 minute; fracturi de 1/2 inferioară femur; intervenții artroscopice; aparate gipsate ce permit mobilizare;

Factorii ce țin de pacient sunt punctați astfel:

- vârstă > 70 ani = 1,5 puncte;
- vârstă > 60 ani = 1,0 puncte;
- antecedente de tromboze = 1,5 puncte;
- neoplasm = 1,0 puncte;
- obezitate = 0,5 puncte;
- boală varicoasă = 0,5 puncte;
- terapie cu estrogeni = 0,5 puncte.

Riscul global de tromboză se poate aprecia după următorul tabel:

Gradul de risc în funcție de tipul intervenției	RISCUL DE TROMBOZĂ							
	C	C	C	C	C	C	C	C
- intervenții cu risc crescut	C	C	C	C	C	C	C	C
- intervenții cu risc mediu	M	M	M	M	C	C	C	C
- intervenții cu risc scăzut	S	S	S	M	M	M	C	C
Punctaj în funcție de factorii ce țin de pacient	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	>3,0

C = crescut; M = mediu; S = scăzut

PROFILAXIA TVP

Numeroase studii demonstrează eficiența profilaxiei în reducerea incidenței TVP și a TEP la persoanele cu risc crescut. Profilaxia se realizează prin eliminarea sau minimizarea factorilor patogenici din triada Virchow. Profilaxia TVP trebuie efectuată pe toată perioada cu risc crescut, care, de obicei, este limitată.

a) Combaterea stazei venoase (la pacienții imobilizați la pat mai mult de 4 zile) prin:

- mobilizarea precoce
- activarea circulației venoase: ridicarea membrelor inferioare, mișcări pasive și active ale membrelor inferioare
- stimularea electrică intermitentă a mușchilor gambei
- compresie externă cu benzi elastice sau manșete pneumatice
- substanțe venoconstrictoare

b) Anticoagularea profilactică prin:

- heparină nefracționată în doze mici (antitrombotice)
- heparine cu greutate moleculară mică
- anticoagulante orale

c) *Dextrani* - de obicei numai la pacienții care au contraindicații de anticoagulante

d) *Antiagregante plachetare*

În absența contraindicațiilor la anticoagulante, heparinoterapia reprezintă metoda de elecție pentru profilaxia TVP la majoritatea pacienților. Incidența TVP se reduce cu 2/3 la pacienții anticoagulați comparativ cu cei neanticoagulați. Datorită numeroaselor avantaje, în prezent majoritatea schemelor de tromboprofilaxie includ **hgmm** care au înlocuit heparina clasică, nefracționată.

Tromboprofilaxia este diferită de la caz la caz în funcție de gradul riscului de TVP. În 1986, Institutul Național de Sănătate (NIH) din SUA a făcut anumite recomandări privind profilaxia TVP în mai multe **situații specifice**. Aceste recomandări au fost ulterior revizuite:

TROMBOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIE

● Chirurgia generală, ginecologică, toracică, urologică

Profilaxia este necesară la următoarele grupe de pacienți:

- vârstă peste 40 ani;
- durată peste 1 oră a intervenției chirurgicale;
- obezitate;
- neoplazie;
- istoric de TVP sau TEP.

Schema recomandată de NIH cuprinde:

- anticoagulante de tip heparinic: doze mici de heparină nefracționată sau *hgmm*;
- compresie pneumatică intermitentă sau compresie externă gradată cu ciorapi elastici a membrilor inferioare.

Heparina nefracționată se administrează subcutanat 5.000 UI cu 2 ore înaintea intervenției și apoi 5.000 UI la 8-12 ore pe toată durata imobilizării la pat. Efectul preventiv al *hgmm* s-a dovedit net supe-

rior celui al heparinei nefracționată: incidența TVP (studii cu radiofibrinogen) după operațiile chirurgicale mari pe abdomen este de 2,5% la bolnavii tratați cu *hgmm* față de 7,5% la cei tratați cu heparină nefracționată; acestea reprezintă în prezent medicația de elecție. *Hgmm* se administrează subcutanat într-o singură priză pe zi; frecvența reacțiilor hemoragice generale este cvasinulă, iar sângerările la plăgile operatorii apar mult mai rar decât la cei tratați cu heparină nefracționată; necesarul de transfuzii în postoperator este mai mic la pacienții tratați cu *hgmm* decât la cei tratați cu heparină nefracționată.

- Neurochirurgie

- compresie pneumatică intermitentă a membrilor inferioare

- Ortopedie

- Proteză de șold

- a) *hgmm*
 - b) heparină nefracționată în doze anticoagulante
 - c) heparină nefracționată în doze mici
 - d) anticoagulante orale
 - e) compresie pneumatică intermitentă a membrilor inferioare
 - f) dextran

- Fractură de șold

- a) *hgmm*
 - b) anticoagulante orale
 - c) dextran
 - d) heparinoizi cu greutate moleculară mică

- Proteză de genunchi

- a) *hgmm*
 - b) compresie pneumatică intermitentă a membrilor inferioare

Pacienții care suferă intervenții ortopedice fac parte din grupa cu cel mai mare risc de tromboze venoase și de TEP. De aceea, medicația anticoagulantă face parte obligatoriu din toate schemele de tratament profilactic al TVP în chirurgia ortopedică reconstructivă a

şoldului şi genunchiului. În ultimii ani, numeroase cercetări au arătat că, dintre toate posibilităţile de anticoagulare profilactică, *hgmm* s-au dovedit a avea cea mai mare eficienţă în comparaţie cu celelalte metode. Incidenţa TVP proximale şi a TEP au fost semnificativ mai mici la pacienţii trataţi cu *hgmm* în comparaţie cu cei trataţi cu heparină clasică; riscul recurenţei după oprirea terapiei este mai mic în cazul tratamentului cu *hgmm*; terapia cu anticoagulante orale s-a dovedit a se însoţi de o incidenţă mai mare a TVP reziduale. La acestea se adaugă lipsa practică de efecte secundare, în special hemoragice (sângerările la nivelul plăgii operatorii şi necesarul de transfuzii sunt mai mici în cazul *hgmm* în comparaţie cu heparina nefracţionată sau anticoagulantele orale). În chirurgia şoldului, datorită riscului crescut de TV, heparina se administrează subcutanat la 8 ore dar nu în doze fixe, ci adaptate aşa încât la sfârşitul intervalului de 8 ore timpul de coagulare al plasmei recalcificate sau timpul de tromboplastină activată parţial să fie alungit de 1,5 ori comparativ cu cel de control. *Hgmm* au avantajul administrării subcutanate în priză unică, mult mai convenabil atât pentru pacient, cât şi pentru personalul medical şi nu este necesară monitorizarea nici unei probe de coagulare în timpul terapiei. Dozele de *hgmm* se stabilesc în funcţie de greutatea corporală fiind fixe pe toată durata terapiei.

Hgmm reprezintă medicaţia de elecţie în profilaxia TVP la pacienţii cu fracturi sau plăgi ale membrilor inferioare imobilizaţi prin aparat gipsat mai mult de 7 zile. Clasic, aceşti pacienţi aveau indicaţie de tromboprofilaxie numai dacă asociau un alt factor de risc cum ar fi: fumat, obezitate, varice, tratament cu anticoncepţionale orale, antecedente de TV. S-a dovedit însă că incidenţa TVP poate ajunge până la 15% la aceşti pacienţi chiar în absenţa altor factori de risc. Ca urmare, atitudinea actuală este de a efectua tromboprofilaxie. *Hgmm* reprezintă medicaţia ideală; aceasta ar reduce, după unele studii, cu peste 75% incidenţa TVP în comparaţie cu pacienţii cărora nu li se efectuează tratament profilactic. Se admi-

nistrează într-o singură priză/zi - ceea ce se poate realiza în ambulator - și nu necesită monitorizare. Tratamentul se efectuează pe toată durata imobilizării, cu doze adaptate în funcție de greutatea corporală; efectele secundare sunt practic nule.

TROMBOPROFILAXIA ÎN SARCINĂ

Incidența trombozelor venoase în sarcină este cu 50-100% mai mare decât cea întâlnită la femeile de aceeași vârstă negravide; riscul este maxim în ultimul trimestru de sarcină și postpartum. Factorii de risc ai TVP: scăderea activității fibrinolitice în ultimul trimestru de sarcină, dilatația progesteronică a venelor, compresia venelor pelvine de către uterul gravid, accentuarea stazei prin creșterea presiunii intraabdominale în timpul travaliului, pătrunderea în circulația maternă de tromboplastine tisulare în momentul desprinderii placentei. Conform Neonatal Hemostasis Working Task Forces (1993), profilaxia cu anticoagulante a trombozelor venoase în sarcină este indicată gravidelor cu antecedente de accidente tromboembolice sau/și trombofilie; tromboprofilaxia se aplică pe toată durata sarcinii, în timpul nașterii și pe perioada lăuziei. La gravidele cu deficiențe ale proteinei C sau proteinei S, tromboprofilaxia se indică numai dacă au avut în antecedente de episoade trombotice; gravidele cu deficiențe ale antitrombinei III au risc mult crescut de TVP și necesită tromboprofilaxie chiar dacă nu au avut antecedente tromboembolice; la aceste două grupe, terapia se realizează în prezent cu cu heparină nefracționată administrată subcutanat, cu monitorizarea timpului de tromboplastină activată. Gravidelor având anticorpi antifosfolipidici prezenți li se indică, pe toată durata sarcinii, aspirină 75 mg/zi dacă nu au avut antecedente trombotice la care se adaugă heparină nefracționată administrată subcutanat dacă au istoric de TVP în antecedente. Există numeroase studii care demonstrează eficiența crescută în prezența unor efecte secundare mai mici a *hgmm*; aceste studii sunt încă în desfășurare, administrarea *hgmm* în sarcină neintrând încă în practica curentă.

TROMBOPROFILAXIA ÎN AFECȚIUNI MEDICALE LA PERSOANELE CU RISC

Bolnavii cu afecțiuni medicale au risc mai mic decât cei chirurgicali de a dezvolta TVP; excepție fac cei cu factori de risc cumulați:

- vârstă peste 60 ani
- obezitate
- varice ale membrelor inferioare
- imobilizare prelungită
- infecții
- boli inflamatorii intestinale
- sindrom nefrotic
- policitemii
- hemoglobinurie paroxistică nocturnă
- neoplazii
- insuficiență cardiacă
- infarct miocardic recent
- paralizia membrelor inferioare
- terapie estrogenică
- antecedente de TVP sau TEP
- trombofilie
- paraproteinemii
- cateterizare endovenoasă prelungită

Tromboprofilaxia în afecțiunile medicale cuprinde: mijloace mecanice de combatere a stazei venoase și anticoagulante de tip heparinic sau de tipul antivitaminelor K. Mijloacele mecanice sunt singurele posibile la pacienții cu contraindicație de anticoagulante. În majoritatea cazurilor cu risc crescut este necesară anticoagulare pe toată durata perioadei în care există risc de TVP: heparină nefracționată administrată subcutanat 5.000 UI la 8 ore asociată sau nu cu dihidroergotamină 0,5-1mg subcutanat la 8-12 ore. Deși această formă de administrare a heparinei nefracționate nu necesită monitorizarea probelor de coagulare, ea se însoțește frecvent de reacții secundare, în special de tip hemoragic sau trombocitopenie. Ca urmare, în ultimul deceniu, heparina nefracționată a fost înlocuită cu *hgmm*; acestea au demonstrat aceeași eficiență profilactică iar după unele studii mai recente eficiență mai mare în comparație cu heparina. *Hgmm* se administrează subcutanat în priză unică zilnică ceea ce ușurează munca personalului medical; pot fi administrate și în ambulator, ceea ce scade costurile spitalizării și

crește complianța pacienților la tratament; incidența complicațiilor hemoragice este mult mai mică, incidență practic nulă a trombocitopeniei, lipsa efectelor pe metabolismul lipidic.

Antivitaminele K își găsesc indicație la persoanele care necesită tromboprofilaxie pe termen nedefinit: bolnavii cu deficiențe ereditare ale factorilor coagulării care fac TVP recurente, bolnavii cu TVP recurente idiopatice.

TRATAMENTUL TVP

Obiectivele tratamentului unei TVP constituite sunt de prevenire a complicațiilor imediate sau tardive:

- a) extensia trombusului
- b) trombembolismul pulmonar
- c) recurența trombozei
- d) sindromul posttrombotic

Există 4 variante de tratament prin care pot îndeplini aceste obiective:

- a) terapie anticoagulantă
- b) terapie trombolitică
- c) întreruperea venei cave
- d) embolectomie pe cale chirurgicală

Cea mai uzitată din aceste variante - având avantaje certe față de celelalte - este **terapia anticoagulantă**. În prezent este acceptat faptul că pacienții simptomatici cu TVP proximală necesită obligatoriu terapie anticoagulantă; atitudinea terapeutică în fața unei tromboze a venelor gambei este încă controversată dar majoritatea studiilor arată că riscul extensiei proximale a trombusului este de 20-30% dacă nu primesc tratament anticoagulant; ca urmare, terapia anticoagulantă este din ce în ce mai des indicată și în terapia trombozei izolate a venelor gambei. Spre deosebire de heparină care nu dizolvă trombusul ci doar previne creșterea lui, **agenții trombolitici** au efect direct de liză a trombusului și teoretic ar părea

terapia ideală a unei TVP proximale; studii comparative între tratamentul cu trombolitice și cel cu heparină nefracționată au demonstrat venografic că tromboliticele produc liza completă a chegurilor la peste 70% din pacienți în timp ce heparina produce liză completă la doar 10% din pacienți și liză parțială la doar 20-25%. Practic însă aceste avantaje sunt limitate de un risc mai mare al complicațiilor hemoragice severe și de un cost deosebit de mare; ca urmare, indicațiile tratamentului trombolitic sunt relativ limitate: flebotrombozele înalte (femuro-iliace) și/sau extensive (iliace sau cave), în flebitele albastre și în cele emboligene sub tratament anticoagulant corect.

Tratamentul **chirurgical** (trombectomie/ întreruperea căii venoase) este rar indicat în TVP; decizia trebuie să fie prin consult medico-chirurgical; indicațiile principale sunt: contraindicație de terapie anticoagulantă, TVP emboligene sub tratament anticoagulant sau fibrinolitic corect condus.

Tratamentul cu anticoagulante rămâne tratamentul de bază al TVP și se aplică imediat după stabilirea diagnosticului pozitiv; reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea prin TEP. Heparina nefracționată a fost de mai mult de 50 ani anticoagulantul de elecție în faza acută a TVP având acțiune promptă în timp ce antivitaminile K sunt folosite pe termen lung deoarece pot fi administrate oral. Heparinoterapia reduce cu cca. 50% frecvența extensiei trombusului și a recurenței trombozei; reduce semnificativ incidența TEP. Terapia cu heparină trebuie menținută minimum 5-7 zile și este monitorizată prin măsurarea periodică a timpului parțial de tromboplastină activată care trebuie menținut la valori de 1,5-2,5 ori normalul. Inițial heparina nefracționată a fost administrată în injecții intravenoase la 6 ore: bolus inițial de 5.000-10.000 UI urmat de 5.000 UI i.v. la 4 ore; ulterior s-a constatat că administrarea heparinei în perfuzie continuă are aceeași eficiență ca și bolusurile intermitente dar are în plus avantajul reducerii complicațiilor hemoragice: bolus inițial de 5.000 UI i.v. urmat de pev de 1.000-1300 UI/oră (sau 20 UI/kg/oră) sau 30.000-35.000UI/zi. Studii și mai recente au demonstrat că ace-

eași eficiență o are administrarea intermitentă de doze mari de heparină pe cale subcutanată în 2 sau 3 prize pe zi: după un bolus inițial i.v. de 5.000-10.000 UI se injectează subcutanat 17.500 UI (între 15.000-20.000 UI) la interval de 12 ore; acest ultim tip de heparinoterapie poate fi administrat și în ambulator, ceea ce se însoțește de scăderea costurilor pentru spitalizare, ușurința administrării de către personalul medical precum și creșterea complianței pacienților la tratament. În ciuda acestor progrese, terapia cu heparină nefracționată se însoțește, după cum am prezentat și în partea generală de numeroase neajunsuri: variabilitatea răspunsului terapeutic de la individ la individ, apariția complicațiilor hemoragice chiar la doze controlate prin menținerea timpului parțial de tromboplastină activată în limitele arătate, incidența crescută a trombocitopeniei etc.

Introducerea *hgmm* în terapia TVP a reprezentat un real progres; acestea se administrează în doze fixe adaptate numai în funcție de greutatea corporală, nefiind necesară o urmărire a nici unui parametru al coagulării; administrarea se face într-o singură priză zilnică sau în 2 prize, pe cale subcutanată, ceea ce se poate realiza și ambulator scăzând durata spitalizării; studii comparative efectuate pe grupuri mari de pacienți au demonstrat că *hgmm* au aceeași eficiență sau chiar mai mare (Pranodi et al, 1992; Hull et al, 1992) decât heparina nefracționată în îndeplinirea obiectivelor terapiei pe termen scurt (extensia trombusului, TEP) cât și pe termen mediu (recurența trombozei) sau lung (sindromul posttrombotic); incidența complicațiilor hemoragice este net inferioară față de heparina standard administrată intravenos. Durata terapiei cu *hgmm* este de 5-10 zile, ulterior fiind necesare anticoagulate orale de tipul antivitaminelor K ca și în cazul heparinoterapiei standard; durata terapiei cu anticoagulate orale variază de la 6-8 săptămâni în cazul TVP la gambă până la 3-6 luni pentru TVP proximală sau TEP; nu insistăm asupra acestui tip de terapie anticoagulantă, nereprezentând subiectul cărții.

V. HGMM ÎN CARDIOLOGIE

Arteriotromboza reprezintă cauza principală de morbiditate și mortalitate în țările Europei de Vest și Statele Unite, înregistrând o creștere spectaculoasă a frecvenței în ultimii ani în țările Europei Estice. Ocluzia parțială a arterelor coronariene determină producerea sindroamelor coronariene acute (SCA) - angina instabilă și infarctul miocardic acut non-Q.

În determinarea căii optime de abordare a terapiei în SCA, cercetările din ultimii ani au evoluat în două direcții principale:

- determinarea mecanismelor precise care duc la obstrucția coronariană și căile de prevenire a acesteia;
- stabilirea unei conduite corecte, cu beneficii maxime și risc minim în tratamentul SCA.

Este o certitudine faptul că evenimentele fiziopatologice ce au ca urmare producerea SCA debutează cu ruperea plăcii de aterom, ceea ce declanșează activarea plachetară și agregarea trombocitelor, cu declanșarea cascadei factorilor coagulării. Complexul rezultat din factori tisulari și factorul VIIa activează factorul Xa, care catalizează formarea trombinei. Trombina convertește fibrinogenul în fibrină, stabilizează trombusul și activează mai departe plachetele, amplificând cascada coagulării. Definitivarea înțelegerii acestor aspecte a dus la orientări noi în terapia SCA.

Există trei strategii esențiale în managementul pacienților care au suferit un episod de angină agravată sau infarct miocardic non-Q: tratament medicamentos, angioplastie coronariană transluminală percutană (PTCA) sau chirurgie coronariană (implantarea de stent).

În țările Europei de Vest și SUA a luat amploare în ultimii ani abordarea intervenționistă a SCA, deși nu există nici un studiu clinic cu rezultate certe care să dovedească avantajul PTCA sau chirurgiei (CABG = coronary artery bypass grafts) în reducerea ratei de infarct miocardic sau de deces. În urma studiilor recente care

evidențiază costul ridicat al procedurilor chirurgicale și beneficiul discutabil al acestora pe termen lung, concluzia de moment oferită de European Heart Journal pare a fi cea mai acceptată:

- majoritatea pacienților cu SCA pot fi controlați prin tratament medicamentos;

- PTCA și CABG oferă reducerea riscurilor de IM și deces, a frecvenței crizelor și relativa independență de tratamentul medical, dar prezintă risc operator și asociază anxietatea pacientului în fața unei intervenții chirurgicale dificile și a complicațiilor posibile; din aceste motive sunt rezervate anginei refractare la tratament.

Oricare ar fi calea terapeutică aleasă, obiectivul său central este prevenirea reobstrucției coronariene - diminuarea formării trombusului arterial la nivel coronarian. Tratamentul antitrombotic reprezintă principalul scop al terapiei medicamentoase neintervenționiste, precum și un adjuvant important în cazul căii intervenționiste de abordare a managementului SCA, obligatoriu atât în PTCA cât și în CABG.

Tratamentul medical în SCA

Tratamentul convențional recomandat de ghidurile clinice de terapie modernă pentru SCA combină administrarea de vasodilatatoare coronariene - nitrați sau/și betablocante, calciu-blocante - cu antiagregante - aspirină, antagoniștii glicoproteinei IIb/IIIa - și anti-coagulante - heparină sau heparine cu greutate moleculară mică.

În perioada anilor '70 atenția se îndrepta asupra tratamentului medicamentos antitrombotic cu inhibitori ai funcției plachetare. Aspirina - medicament ieftin și simplu de utilizat - s-a dovedit a fi de un real beneficiu; administrarea aspirinei ca antiagregant a determinat scăderea riscului mortalității și infarctului miocardic (IM) cu 50 - 72%. Anii '90 au adus în plus o nouă direcție de urmat în terapia antitrombotică - inhibitorii specifici ai trombinei. Asociați terapiei antiagregante, agenții antitrombinici au fost dovediți a diminua semnificativ riscul deceselor și IM în SCA.

Primul antitrombotic utilizat a fost heparina nefracționată. Avantajele utilizării heparinei în tratamentul SCA sunt certe; studiile clinice care au comparat evoluția pacienților tratați cu heparină și a celor cu tratament placebo au arătat scăderea cu 56% a riscului mortalității și IM în lotul heparinei. Datorită proprietăților sale heparina prezintă însă multiple dezavantaje care îi limitează utilizarea:

- efectul tromboprotectiv al heparinei se pierde rapid după sistarea perfuziei intravenoase; necesitatea protecției antitrombotice în SCA persistă pe o perioadă de 6 - 12 săptămâni, interval în care spitalizarea este greu de realizat;
- are disponibilitate variabilă, imprevizibilă, datorită fixării de proteinele plasmatică (fibronectina, vitronectina polimerizată și proteine bogate în histidină), necesitând monitorizare atentă prin timpul parțial de tromboplastină activată;
- activitatea sa antitrombinică și anti-factorXa este neutralizată de factorul plachetar 4, produs în abundență de trombocitele activate la locul procesului trombotic;
- inhibă eficient trombina circulantă, dar nu și pe cea legată de fibrină;
- determină complicații hemoragice, nu numai prin efectul său antitrombinic, ci și prin acțiune antiplachetară și de creștere a permeabilității vasculare;
- la aproximativ 3% din pacienți, terapia cu heparina produce trombocitopenie imună, iar la un procent mai mic din rândul celor tratați se instalează osteoporoza după o lună de tratament anticoagulant.

Aceste limite au determinat căutarea unor alternative de tratament antitrombotic care să prezinte caracteristicile pozitive ale heparinei dar să fie lipsite, pe cât se poate, de acțiunile sale nefavorabile. Substanțele recent oferite de cercetare pentru a fi testate în practică sunt:

1. hirudina și hirulogul - inhibitori direcți ai trombinei, capabili să inactiveze atât trombina circulantă cât și pe cea legată de fibrină;

ei au acțiune asupra trombinei legate de matricea subendotelială din vecinătatea plăcii de aterom rupte, împiedicând reinițierea unui proces de coagulare locală prin stimulare plachetară. În ciuda teoriei, studiile practice (GUSTO și TIMI 9) nu au demonstrat beneficii reale în urma utilizării acestei terapii.

2. antagoniștii receptorului glicoproteinei IIb/IIIa - sunt substanțe cu structură similară segmentului de fibrinogen care se atașează receptorului IIb/IIIa de la suprafața trombocitelor. Prezenți în stare inactivă la nivelul suprafeței celulare, receptori IIb/IIIa își cresc afinitatea pentru fibrinogen și alte substanțe înrudite (factorul von Willebrand) odată cu activarea plachetară. Ocuparea situsurilor specifice prin substanțe cu structură moleculară asemănătoare împiedică formarea rețelei de fibrinogen și trombocite și, astfel, agregarea plachetară. Reprezentanții acestei clase - abciximab (human - murine chimeric monoclonal antibody c7E3), integrelin, tirofiban, lamifiban - au fost testați în asocieri cu heparina sau cu aspirina, obținându-se rezultate promițătoare în tratamentul SCA. Studii mai aprofundate se află în curs, pentru a putea fi precizat raportul beneficii/efecte adverse în cazul acestei clase de medicamente.

3. heparinele cu greutate moleculară mică - sunt, în prezent, cele mai utilizate alternative ale heparinoterapiei clasice.

Efectele benefice ale *hgmm* în tratamentul SCA se datoresc proprietăților lor dovedite:

- atașarea la antitrombina III determină creșterea activității acesteia asupra factorului Xa și asupra trombinei de circa 1.000 ori; efectul se exercită predominant asupra factorului Xa, acțiunea asupra trombinei fiind mai redusă și variind în funcție de tipul de heparină fracționată utilizat;

- rezistența la inactivarea de către factorul plachetar 4;
- inactivarea trombinei legate de trombocitele activate;
- efecte antiproliferative și antiinflamatorii - acționând asupra componentei inflamatorii din geneza SCA; activarea inflamatorie a endoteliului vascular, cu producerea locală de citochine este unul din factorii trombogenici recent descoperiți a avea rol în geneza SCA;

- stimularea circulației coronariene colaterale.

Aceste proprietăți sunt completate de avantajele farmacodinamice și de complianță la tratament pe care le prezintă *hgmm*:

- biodisponibilitate aproape completă în administrare subcutanată ($> 90\%$);
- acțiune anticoagulantă persistentă, permițând administrarea unică zilnică sau două administrări/24 ore;
- atașare redusă de proteinele plasmaticice și matriceale;
- răspuns anticoagulant previzibil;
- risc scăzut de inducere a trombocitopeniei;
- risc redus de osteoporoză;
- risc hemoragic redus;
- nu necesită monitorizare a timpului parțial de tromboplastină activată;
- potrivite pentru tratamentul ambulator, determină reducerea costului terapiei prin reducerea duratei spitalizării.

Toate aceste caracteristici comune *hgmm* le fac preferabile heparinei nefracționată în tratamentul SCA; rezultatele studiilor clinice comparative sunt concordante privind avantajele regimurilor terapeutice ce includ, în scheme diferite, *hgmm* în terapie. Deosebiri între diversele tipuri de *hgmm* impun, însă, o diferențiere a indicațiilor acestora, precum și o analiză atentă a condițiilor clinice particulare, fiecare din ele prezentând un profil aparte risc/beneficii. Întrucât nu există nici un studiu care să compare în mod direct diversele tipuri de *hgmm*, opțiunea pentru un agent terapeutic sau altul aparține practicianului, după o corectă cunoaștere a particularităților acestora.

Hgmm în tratamentul fazei acute a SCA

Mai multe studii clinice ne oferă informații asupra eficienței diferitelor *hgmm* în tratamentul fazei acute a SCA:

- Studiul ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-wave Coronary Events) a demonstrat avantajele utilizării enoxaparinei în tratamentul pacienților care au suferit recent un episod de angină instabilă sau infarct miocardic non-Q.

Un număr de 3171 bolnavi au fost împărțiți în două loturi cu tratamente diferite: enoxaparină în doză de 1 mg/kg corp subcutanat în două administrări zilnice plus aspirină 200 mg/zi, respectiv heparină standard în perfuzie continuă plus aspirină 200 mg/zi, timp de 48 ore - 8 zile. Rezultatele sunt semnificative:

- la interval de 14 zile se consemnează rata redusă a mortalității, infarctului miocardic și anginei recurente în lotul tratat cu enoxaparină (16,6%) în comparație cu lotul tratat cu heparină standard (19,8%); diferența s-a datorat unei reduceri marcate a riscului de angină recurentă (scădere cu 75% sub enoxaparină), cu o reducere nesemnificativă statistic a deceselor sau infarctelor, dacă cele trei scopuri ale studiului au fost analizate separat;

- efectele benefice persistă și la interval de 30 de zile după episodul ischemic primar, rata complicațiilor amintite fiind de 19,8% pentru lotul enoxaparinei și de 23,3% pentru heparina standard;

- rata revascularizărilor până la 30 de zile este semnificativ inferioară în lotul enoxaparinei;

- frecvența sângerărilor este comparabilă în cele două loturi 6,5%, respectiv 7,0.

Concluzia studiului recomandă administrarea enoxaparinei ca alternativă superioară heparinei standard în tratamentul fazei acute a SCA.

- Studiul FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) efectuat pe un număr de 1506 pacienți a evaluat combinația dalteparină (120 UI/kg corp subcutanat de două ori pe zi timp de 5 - 8 zile, apoi 7.500 UI subcutanat zilnic 35 - 45 zile) cu aspirină 75 mg/zi versus aspirină 75 mg/zi.

Rezultate spectaculoase în faza acută:

- riscul relativ de deces și infarct miocardic acut a fost redus cu 63% în primele 6 zile de tratament la lotul tratat cu dalteparină; rata deceselor și anginei instabile semnificativ scăzută la pacienții tratați cu dalteparină (1,8%) în comparație cu placebo (4,8%);
- efectele favorabile s-au menținut după 40 de zile;
- reducerea frecvenței revascularizărilor în rândul pacienților din lotul dalteparinei (0,4%) față de placebo (1,2%).

● Un alt studiu a arătat reducerea cu 50% a ratei episoadelor ischemice recurente în urma asocierii dalteparină - aspirină versus heparină nefracționată - aspirină.

● Studiul FRIC (Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study) compară administrarea de dalteparină cu rezultatele obținute prin administrare de heparină i.v. și placebo. Rezultatele terapeutice sunt comparabile, procentul de evenimente morbide monitorizate - angor instabil, IM, deces - a fost egal în loturile studiate. Avantajele administrării dalteparinei constau în monitorizarea facilă și diminuarea procentului de reacții adverse ale heparinoterapiei.

● Eficiența nadroparinei în faza acută a SCA este dovedită de mai multe studii, din care vom menționa pe cele mai recente:

- Gurfinkel E.P. și colab. (1995) efectuează un studiu pe o durată de 7 zile pe 219 pacienți cu angină instabilă, comparând efectele a 3 scheme terapeutice: placebo + aspirină 200 mg/zi, heparină standard 5000 UI bolus intravenos, aspirină 200 mg/zi + fraxiparină subcutanat 171 UI antiXa/kg/zi în 2 injecții subcutanate. Incidența episoadelor de angină recurentă și infarct miocardic a fost semnificativ mai mică în grupul care a primit fraxiparină: 22% față de 59% în grupul care a primit aspirină și 63% în grupul ce a primit aspirină + heparină. Intervenția chirurgicală de urgență (PTCA sau by pass) a fost necesară doar la 1,5% din pacienții tratați cu fraxiparină + aspirină, 10% din cei tratați cu aspirină + heparină și 12% din cei tratați cu aspirină + placebo. Incidența complicațiilor hemoragice a

fost 0% în grupul tratat cu fraxiparine + aspirină în comparație cu 3% în grupul tratat cu heparină + aspirină.

- Bednarkiewicz Z. (1997) demonstrează pe un lot de 176 pacienți cu angină instabilă eficacitatea superioară în prevenirea infarctului miocardic a fraxiparinei administrată intravenos 171 UI antiXa/kg/zi în comparație cu heparina nefracționată în doze ajustate în funcție de timpul de tromboplastină parțială activată. Incidența complicațiilor hemoragice a fost mai mică în grupul tratat cu fraxiparine intravenos.

Hgmm în faza cronică post SCA

Studiile clinice cu privire la acțiunea *hgmm* în faza cronică post SCA oferă date rezervate. Rezultatele încurajatoare obținute prin administrarea heparinelor precoce post SCA au determinat prelungirea regimurilor terapeutice la 35, 45 de zile, chiar luni de zile de la evenimentul acut. În toate cazurile beneficiile s-au diminuat proporțional cu îndepărtarea de faza acută, iar creșterea dozelor pentru a influența prognosticul a dus la sporirea ratei accidentelor hemoragice. Există, totuși, studii care merită a fi menționate pentru rezultate care ar putea constitui baze de pornire în căutarea unor căi de optimizare a heparinoterapiei pe termen lung.

- Studiul FRISC (Fragmin During Instability în CAD), efectuat pe un lot de 1506 pacienți, compară efectele administrării de dalteparin în injecții subcutanate, 120 UI/kg corp x 2/zi timp de 6 zile, urmate de 7500 UI/zi pentru 35 - 45 zile, cu medicația placebo. Avantajele în faza acută sunt certe, cu scăderea ratei evenimentelor acute (deces, IM, revascularizație, nevoia de heparină i.v.) în lotul dalteparinei (5,4%) față de pacienții tratați placebo (10,3%). Efectele favorabile se mențin la 40 zile de la evenimentul coronarian, mai ales la nefumători. De menționat creșterea riscurilor de reactivare a procesului coronarian la diminuarea dozelor de dalteparină, mai ales în cazul fumătorilor tratați. Din nefericire, urmărirea efectelor la un interval de 4 - 5 luni de la episodul SCA nu oferă date mai bune în cazul tratamentului cu dalteparină.

- Studiul FRISC II (Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease) - 2267 pacienți - arată că după o perioadă de 45 de zile de tratament cu dalteparină, incidența deceselor/IM este diminuată (3,7%) față de cea înregistrată la bolnavi tratați numai în faza acută (6,5%). Continuarea tratamentului timp de 90 de zile nu a avut efecte mai bune. Se află încă în studiu efectele tratamentului la un interval de 6 luni.

Rezultatele studiului sugerează, de asemenea, beneficii substanțiale ale combinării terapiei cu dalteparină cu intervențiile chirurgicale - atât PTCA, cât și CABG.

Incidența sângerărilor în faza a doua a studiului a fost de 26% pentru dalteparină și 10% pentru placebo.

- Studiul TIMI 11B - efectuat pe 3910 pacienți - ca și ESSENCE, compară administrarea de enoxaparină cu placebo dar prelungește administrarea enoxaparinei în ambulator până la 35 - 43 de zile de la episodul coronarian acut, în doză de 40 sau 60 mg/zi.

La sfârșitul perioadei de tratament sunt observate avantajele tratamentului cu enoxaparină: reducerea riscului de deces/IM/revascularizație cu 12%, comparabil cu efectele administrării enoxaparinei în faza acută. Riscurile hemoragice sunt de 2,9% față de placebo 1,5%.

Hgmm în terapia post IM

Dalteparina

Există date recente care dovedesc reducerea incidenței trombozei de ventricul stâng după infarct miocardic acut anterior prin administrare de dalteparină. Această afirmație aparține concluziilor unui studiu un studiu pe 776 pacienți ce au suferit un IMA tratați cu dalteparină 150 UI/kg corp de două ori pe zi versus placebo, în asocieră cu streptokinază și aspirină; durata terapiei a fost de 7 - 11 zile; incidența trombozei de ventricul stâng a fost inferioară în lotul dalteparinei (13,8%) față de placebo (21,9%).

Enoxaparina

- 103 pacienți tratați cu streptokinază și apoi enoxaparină 40 mg/zi timp de 25 de zile versus placebo; la un interval de 6 luni rata reinfarctizării este mult mai mică în lotul enoxaparinei (4,6%) față de placebo (20%), cu o incidență semnificativ redusă a anginei postinfarct.

- 300 pacienți cu tromboliză postIM au fost tratați cu 40 mg enoxaparină /8 ore sau heparină nefracționată în infuzie continuă, timp de 4 zile; frecvența episoadelor de angină postinfarct la 3 luni de la IM a fost net inferioară în lotul enoxaparinei, iar reinfarctizările înregistrate în lotul heparinei - mult mai numeroase. Studiul se află încă în desfășurare.

Nadroparina

- studiul pilot FATIMA demonstrează eficiența și siguranța administrării de fraxiparină la 30 de pacienți cu infarct miocardic trombolizați cu activator tisular al plasminogenului (t-PA); fraxiparina a fost administrată inițial în bolus i.v. 86 UI antiXa/kg (concomitent cu t-PA) apoi subcutanat în două prize zilnice în doze adaptate în funcție de greutatea corporală. Angiografia coronariană efectuată la 5 zile postinfarct a evidențiat repermeabilizarea arterei coronare implicate la 80% din pacienți.

- un studiu recent (Curylo A.M. 1997) a cuprins un grup de 86 de pacienți cu infarct miocardic acut trombolizați cu streptokinază 1,5 milioane UI administrată în perfuzie în decurs de 1 oră; 41 de pacienți au primit heparină nefracționată 5000 UI intravenos urmată de perfuzie 1000 UI/oră și 45 de pacienți au primit fraxiparine 171 UI antiXa/kg în perfuzie în 48 ore urmat de 171 UI/kg/zi administrată subcutanat în două prize zilnice. Rezultatele privind reperfuzia miocardică au fost superioare în grupul tratat cu fraxiparine; complicațiile au fost comparabile în cele două grupuri cu excepția complicațiilor hemoragice mai rare în grupul tratat cu fraxiparine.

- studiul FRATIV demonstrează eficiența fraxiparinei în reducerea incidenței trombozei de ventricul stâng după infarct miocardic acut

anterior netrombolizat dar nu poate concluziona asupra dozei optime necesare.

Tratamentul chirurgical în SCA

Hgmm în PTCA

De la introducerea sa în practică în 1977, PTCA a reprezentat o alternativă valoroasă de tratament la pacienții cărora terapia medicamentoasă nu le oferă remediu. Peste 100.000 de pacienți cu SCA sunt supuși anual unei intervenții de angioplastie coronariană percutană transluminală în SUA. Considerată o mare descoperire în cardiologia modernă, procedura este indicată bolnavilor cu simptomatologie refractară la tratamentul medicamentos și cu obstrucție la nivelul unei singure artere coronare; în majoritatea cazurilor determină o reducere considerabilă a simptomatologiei în primele 6 luni postintervenție, dar nu pare a influența rata mortalității și riscul IM pe termen lung.

Rezultatele ultimelor studii în SUA au arătat o rată a mortalității la 3 zile de 3,8%, crescută la 1 an la 8,2%. Problemele majore care stau la baza nereușitei procedurii sunt două: ocluzia bruscă a arterei coronare în cursul intervenției și restenozarea tardivă.

Ocluzia unui segment arterial apare la aproximativ 8 - 10% din pacienți, putând genera complicații majore: moarte subită, IM sau necesitatea intervenției chirurgicale de urgență (revascularizare chirurgicală). Ea este consecința injuriei endoteliale instrumentale în cursul procedurii care provoacă ruperea peretelui endotelial cu stimularea cascadei coagulării în cursul proceselor reparatorii vasculare pe care le declanșează. Prin injuria provocată endoteliului sunt eliberați factori tisulari, este expus colagenul subintimal, se precipită agregarea trombocitară, activarea și formarea locală masivă de trombină. În evoluția procesului sunt implicate, pe lângă activarea plachetară, fenomene de inflamație și proliferare fibroblastică.

Pentru minimalizarea acestor consecințe s-a generalizat în ultimii 10 ani administrarea de heparină preintervenție, exploatând proprietățile acesteia antitrombotice și antiproliferative. Un bolus de heparină de 10.000 - 15.000 UI sau 100 UI/kg corp preoperator asigură un ACT (activated clotting time) de 300 sec, cu un timp de tromboplastină activată de 90 sec.

Limitele farmacodinamice ale heparinei și frecvența relativ crescută a accidentelor hemoragice a determinat căutarea unor alternative de tratament anticoagulant. Rezultatele cele mai bune sunt în prezent obținute prin utilizarea *hgmm*. Acestea au demonstrat a avea eficiență egală, chiar superioară în unele cazuri, oferind avantaje considerabile legate de siguranța dozării, frecvența scăzută a reacțiilor adverse, persistența răspunsului anticoagulant și ușurința administrării - îndeosebi pe termen lung.

Hgmm sunt anticoagulante cu efect semiselectiv anti-Xa. Ele posedă, în plus, proprietatea de a inhiba proliferarea celulelor musculare netede și pot stimula reendotelizarea. Avantajele *hgmm* sunt date deci de efectele lor antitrombotice, antitrombinice și antiproliferative.

Mecanismele prin care *hgmm* inhibă proliferarea celulelor musculare netede nu sunt complet elucidate. Sunt implicate în acest proces interacțiunile cu trombocitele, factorii de creștere, proto-oncogenele și inhibiția directă a tranziției G0/G1 la S a celulelor musculare netede stimulate. Studii recente au arătat existența a două tipuri de proliferare celulară netedă, diferite prin sensibilitatea acestora la acțiunea heparinei; aceste descoperiri au stat la baza noii tehnici de administrare locală a *hgmm* în concentrații mari direct la nivel intracoronarian în cursul intervenției de PTCA.

Sunt numeroase studii clinice care evidențiază avantajele *hgmm* în PTCA și pledează pentru utilizarea lor.

- Studiul REDUCE (Randomized, Double-Blind, Unfractionated Heparin and Placebo- Controlled, Multicenter Trial) este cel mai concludent în ceea ce privește beneficiile administrării reviparinei la

bolnavii ce suferă intervenția pentru PTCA. Efectuat pe un număr de 625 pacienți, împărțiți în două loturi cărora li s-a administrat fie 7000 UI reviparină bolus preintervenție + 10.500 UI/24 ore + 3.500 UI s.c. x 2/24 ore timp de 28 de zile, sau 10.000 UI heparină bolus preintervenție + 24.000 UI/24 ore + placebo.

Rezultatele au fost spectaculoase în faza acută: reducere marcată a evenimentelor acute intra și postintervenție 24 de ore, cu 52% față de lotul placebo, frecvența consemnată a sângerărilor fiind egală în cele două loturi. Diferențele de evoluție tind să se estompeze pe măsură ce loturile sunt urmărite la distanță în timp de momentul operator; ele ajung nule la compararea celor două tipuri de terapie la interval de 30 de săptămâni. Din nefericire, reviparina administrată în PTCA nu schimbă prognosticul pacienților pe termen lung.

Substudii la REDUCE: reviparina îmbunătățește mai mult rezultatele PTCA efectuate la bolnavii cu SCA complicată cu disecție arterială, PTCA repetată.

Nadropina administrată în faza acută după PTCA s-a dovedit a avea aceeași eficiență cu a heparinei standard dar având avantajul unei anticoagulari mult mai stabile în prima zi postintervenție (Boucharot M.L., 1993). Studiul FACT, efectuat pe 175 de pacienți tratați cu fraxiparine + aspirină în comparație cu 179 de pacienți tratați cu placebo + aspirină pe o perioadă de trei luni de la PTCA nu a putut însă demonstra eficiența fraxiparinei în prevenirea complicațiilor clinice sau a restenozării coronariene demonstrată coronarografic.

VI. HGMM ÎN HEMODIALIZĂ

Hemodializa este procedura standard de tratament utilizată în insuficiența renală acută și cronică. Procedura este grevată, între alte complicații, și de cele trombogenice, în special formarea de trombi la nivelul circuitului extracorporeal sau al abordului vascular al pacientului. Trombogeneza este amorsată de activarea sistemului coagulării în sângele care vine în contact cu liniile și membrana dializatorului. De aceea, anticoagularea circuitelor extracorporeale se impune pentru siguranța tratamentului; în ultimii ani, un loc aparte îl ocupă heparinele cu greutate moleculară mică (*hgmm*), care tind să înlocuiască heparina nefracționată.

Bazele fizicochimice și fiziopatologice ale hemodializei

Hemodializa constă în punerea în contact a sângelui, prin intermediul unei membrane semipermeabile, cu soluția de dializă, soluție cu o compoziție electrolitică similară cu a plasmei. La nivelul dializatorului, solviții se deplasează între sânge și soluția de dializă prin difuziune, conform gradientului electrochimic. Prin modificarea compoziției soluției de dializă, diferiții solviți pot fi extrași din plasmă (exemplu ureea, alte toxine) sau adăugați (calciu, bicarbonat etc.). Astfel, în insuficiența renală terminală, hemodializa înlocuiește câteva din funcțiile homeostatice ale rinichiului:

- epurarea produșilor toxici de metabolism și restabilirea echilibrului acido-bazic;
- corecția echilibrului electrolitic, incluzând sodiul, potasiul, clorul, calciul, fosfații și sulfatii;
- îndepărtarea excesului hidric.

Hemofiltrarea este un procedeu similar hemodializei, dar care folosește transportul convectiv în locul difuziunii, pentru a filtra sângele prin membrana semipermeabilă.

Ureea și creatinina difuzează din sânge în soluția de dializă conform unui gradient de concentrație. Mișcarea netă a solviților

depinde de concentrația lor relativă de o parte și de alta a membranei semipermeabile. Excesul de apă poate fi îndepărtat din sânge prin creșterea concentrației solviților nedifuzibili în soluția de dializă.

Circuitul extracorporeal din hemodializă

Hemodializa presupune extragerea sângelui pacientului la nivelul abordului vascular (cateter venos, fistulă arteriovenoasă), pomparea lui prin intermediul liniilor în dializor, unde se realizează schimburile de solviți și lichide, ulterior sângele fiind returnat la bolnav, după trecerea prin capcana venoasă.

Circuitul extracorporeal din hemofiltrare este similar, dar calitatea filtrelor și viteza de circulație a sângelui sunt diferite.

Deși perfecționarea tehnologiei de fabricație a ameliorat mult calitatea dispozabilelor folosite în hemodializă, materialele utilizate pentru producerea liniilor de sânge, a capcanelor și a dializorului sunt inevitabil trombogenice. În consecință, hemodializa are câteva efecte asupra sistemului hemostatic, incluzând:

- activarea căii intrinseci a cascadei coagulării;
- activarea căii extrinseci;
- activarea plachetară.

Trombogeneza în hemodializă

Tendința la tromboză este o complicație frecventă a pacienților hemodializați, mai ales în insuficiența renală cronică. Uremia implică tulburări de coagulare complexe, cu tendință crescută la hemoragie.

*** *Factori implicați în creșterea riscului trombotic la pacienții dializați***

- fibrinogen plasmatic crescut;
- reducerea nivelului proteinei C anticoagulante;
- prevalența anticoagulantului lupic și a anticorpilor anticardiolipinici;

- interacțiunea sânge-membrană;
- tratamentul cu eritropoietină umană recombinată.

Rezultatele testelor globale de coagulare efectuate ca screening la pacienții dializați sunt în general normale. Cele mai frecvente anomalii detectate au fost creșterea fibrinogenului plasmatic și reducerea activității anticoagulante a proteinei C, cu antigen și activitate amiloidotică normală. Recent, s-a demonstrat că reducerea activității anticoagulante a proteinei C se datorează prezenței unui inhibitor plasmatic solubil care interferează specific cu activitatea anticoagulantă a proteinei C activate.

Prezența anticoagulantului lupic și a anticorpilor anticardiolipinici (anticorpi împotriva fosfolipidelor electronegative) a fost de asemenea descrisă la pacienții uremici, cu o prevalență crescută atât la cei tratați conservator, cât și la cei hemodializați. Una din ipotezele acceptate este că prezența acestor anticoagulanți ar fi un marker al biocompatibilității reduse cu membranele de dializă (pacienții dializați cu dializoare de Cuprophane prezintă o incidență mai mare a anticorpilor anticardiolipinici comparativ cu cei la care s-au folosit membrane mai biocompatibile). Mai mult, ar exista o legătură între efectul inhibitor al acestei activități și sistemul proteinei C.

Expunerea sângelui la contactul cu o membrană artificială determină, de asemenea, activarea cascadei coagulării. La scurt timp de la contactul unei membrane artificiale cu sângele, proteinele plasmatice sunt adsorbite pe suprafața acesteia. Această interacțiune inițiază activarea căilor intrinseci și extrinseci ale coagulării. Activarea factorului Hageman (factorul XII) determină amorsarea căii intrinseci a coagulării care potențează efectele trombocitelor în formarea trombusului. Sistemul fibrinolitic este de asemenea activat ca urmare a contactului cu membrana. Tromboplastina tisulară de la nivelul membranei leucocitelor aderente activează și ea calea extrinsecă a coagulării. Trombina astfel formată are o afinitate crescută pentru a adera de suprafețele artificiale, probabil prin legarea de plachetele aderente. Staza sângelui în dializor amplifică forma-

rea trombusului, parțial datorită faptului că procesele activate ale coagulării nu sunt eliminate și sunt astfel concentrate la nivelul suprafeței membranei.

Procesele amorcate culminează cu formarea unui trombus mural alb, conținând în principal fibrină, trombocite, leucocite și hematii. Dintre factorii care influențează formarea trombilor murali, amintim compoziția fizico-chimică a suprafeței artificiale, factori reologici și staza. Alterarea reactivității plachetare și leucocitare după contactul cu membrana sau modificările induse de stressul reologic cresc contribuția acestor celule la procesul trombotic.

Adsorbția proteinelor pe membrană determină adeziunea plachetelor, leucocitelor și, într-o măsură mai mică, a eritrocitelor. Trombocitele au o afinitate particulară pentru fibrinogen comparativ cu gamaglobulinele; adsorbția albuminei este minimală. Adeziunea de membrane celulozice determină la nivelul trombocitelor modificări morfologice caracterizate de formarea de pseudopode și diseminarea celulelor de-a lungul suprafeței. Activarea plachetelor, fie mecanic, fie prin implicarea în cascada coagulării, determină eliberarea de adenzindifosfat (ADP), tromboxan A₂ și factor activator plachetar, iar legarea factorului Va și Xa duce la continuarea mai departe a coagulării. De asemenea, se eliberează factorul 4 plachetar și beta-trombogobulină, care sunt stocate în interiorul celulelor. O creștere a acestor substanțe în plasmă arată activarea plachetară. Factorul 4 plachetar este îndepărtat prin legarea sa de celulele endoteliale; perfuzia de heparină poate crește nivelul plasmatic de factor 4 plachetar; acesta se leagă de heparină și o neutralizează instantaneu. Beta-tromboglobulina este îndepărtată la nivel renal, deci în insuficiența renală concentrația ei plasmatică va crește.

Odată formată, trombina stimulează reacțiile de eliberare la nivel plachetar. Agregarea plachetară poate duce la formarea de trombi murali, care sunt stabiliți de fibrină. Activarea plachetară în hemodializă a fost demonstrată de mai multe studii și poate fi evidențiată prin modificări ale numărului, și morfologiei trombocitelor,

creșterea concentrațiilor plasmatice de tromboxan A₂, factor 4 plachetar și beta-tromboglobulină. Trombocitemie ușoară (10-15%) se observă în primele 15-30 minute de la începerea dializei. Cea mai importantă cauză este adeziunea trombocitelor de membranele dializorului și formarea trombilor murali. Trombocitopenia periferică este un marker al activării plachetare. Dintre factorii responsabili de activarea plachetară în hemodializă amintim:

- factorul IIa generat de activarea cascadei coagulării;
- fibrinogenul adsorbit pe membranele de dializă;
- adenzindifosfatul eliberat de hematiile alterate.

Trombogeneza în dializă determină complicații notabile:

- modificarea fluxului sanguin prin circuitul de dializă, cu reducerea eficienței dializei;
- coagularea completă a liniilor circuitului extracorporeal;
- pierderea de plachete și hematii, mai ales dacă dializa a fost întreruptă datorită coagulării liniilor.

Efectul membranelor artificiale în activarea coagulării și formarea trombusului au impus utilizarea anticoagulantelor în hemodializă. Heparina este cel mai folosit anticoagulant, atât ca substanță solubilă, cât și drept constituent inclus la suprafața membranelor și liniilor în încercarea de a le crește biocompatibilitatea. Heparina poate fi legată covalent de o suprafață, rezultatul fiind reducerea incidenței formării trombilor.

În timpul hemodializei, factorul Hageman (XII) este scăzut la nivelul compartimentului venos al circuitului comparativ cu cel arterial, indicând activarea căii intrinseci. În același timp, eliberarea de tromboplastină de către celulele mononucleare pe membrana de dializă sugerează că și calea extrinsecă este activată. Consecința este activarea factorului X și conversia consecutivă a factorului IIa din fibrinogen în fibrină.

Monitorizarea anticoagulării în dializă

Heparinizarea din cursul ședințelor de dializă este în mod obișnuit monitorizată prin măsurarea timpului de coagulare a sân-

gelui integral, timpul de coagulare activat sau timpul parțial de tromboplastină activat. Cu toate acestea, heparinizarea corectă în conformitate cu rezultatele acestor teste nu este întotdeauna eficientă în prevenirea formării trombilor datorită activării plachetare.

Activarea sistemului fibrinolitic este detectată prin creșterea în ser a produșilor de degradare ai fibrinei. Activarea cascadei coagulării poate fi evidențiată prin diferite metode. Consumul de factori ai coagulării pe parcursul ședinței de hemodializă este reflectat de reducerea timpului de înjumătățire a fibrinogenului plasmatic. O metodă curentă este măsurarea radioimună a fibrinopeptidelor. În timpul activării sistemului de coagulare, fibrinogenul este clivat de către trombină în fibrină, eliberând fragmentele fibrinopeptidice A și B (FPA și FPB). Dacă heparina se administrează în cantități suficiente (nivele plasmatic de 0,5UI/ml), nivelele plasmatic de FPA nu cresc, ceea ce reflectă absența activității trombinice. Concentrația plasmatică a FPA trebuie interpretată cu precauție. Ca și în cazul betatromboglobulinei, eliminarea FPA este alterată în insuficiența renală, astfel încât nivelele plasmatic de referință sunt mai mari decât normal. Mai mult, această peptidă are o GM de numai 1527 daltoni, astfel încât este dializabilă într-o anumită măsură (demonstrat de diferența de concentrație sanguină înainte și după dializor). De aceea, concentrația postdializor nu reflectă cu acuratețe nivelul de generare al acestei peptide. Oricum, dacă clivarea fibrinogenului este foarte accentuată în heparinizarea insuficientă, îndepărtarea FPA prin dializă nu poate realiza mascarea completă a producției sale.

Trombogenicitatea este o problemă importantă a biocompatibilității membranelor de dializă. Cercetarea actuală încearcă realizarea de membrane tromborezistente - prin folosirea de polimeri care nu activează plachetele sau factorii de coagulare. O metodă de viitor pare a fi încorporarea de anticoagulante active de tipul heparinei sau prostaglandinelor în structura membranelor.

Anticoagularea în hemodializă

Cel mai folosit agent anticoagulant în hemodializă este heparina nefracționată care este administrată direct pe linia arterială a circuitului extracorporeal. Utilizarea *hgmm* este în creștere, în măsura în care ele prezintă aceleași avantaje farmacologice ca ale heparinei standard, în absența efectelor adverse ale acestora.

Avantajele utilizării heparinei nefracționate

- reduce efectiv formarea cheagurilor în circuitul extracorporeal;
- are efect imediat și de scurtă durată, ceea ce minimalizează riscurile complicațiilor hemoragice prin limitarea anticoagulării la durata ședinței de hemodializă. Prin contrast, anticoagulantele orale nu sunt dezirabile pentru hemodializă deoarece ajustarea efectelor lor anticoagulante necesită câteva zile.

- efectele heparinei sunt neutralizate de administrarea protaminei.

- reduce gradul de activare plachetară indus de factorul IIa. Generarea factorului IIa în circuitul extracorporeal este una din cauzele principale ale activării plachetare în hemodializă, iar heparina reduce formarea și activitatea factorului IIa.

Dezavantajele utilizării heparinei nefracționate

- este responsabilă de apariția sângerărilor oculte. Cauza este legată de prelungirea timpului de tromboplastină parțială activată și a timpului de sângerare. Pierderile oculte de sânge accentuează anemia caracteristică insuficienței renale terminale și duce la creșterea necesarului de transfuzii.

- poate induce trombocitopenie; aceasta poate fi ușoară și tranzitorie (legată de interacțiunea membrane/plachete) sau, uneori, severă și persistentă.

- utilizarea prelungită poate determina osteoporoză.

- crește nivelele plasmaticice ale trigliceridelor, în condițiile în care pacienții hemodializați sunt expuși unui risc mult crescut de ateroscleroză accelerată.

Protocolul de administrare al heparinei în hemodializa cronică variază semnificativ de la un pacient la altul și în diversele centre de hemodializă. În mod obișnuit, se administrează în una din următoarele modalități:

- bolus inițial, ulterior perfuzie continuă;
- perfuzie continuă;
- în bolusuri repetate.

Dozele prezintă variații largi. Cele mai utilizate protocoale utilizează bolus de 5.000UI (0-7.000 UI) sau perfuzie continuă 1.000-1.500 UI/oră (0-10.000 UI/oră). Doza totală de heparină administrată într-o dializă de 4 ore variază de la 4.000 la 15.000 UI.

Heparinele cu greutate moleculară mică (hgmm)

Datorită numeroaselor avantaje, utilizarea *hgmm* în hemodializa cronică este în continuă creștere. Studiile multicentrice efectuate în ultimii ani au dovedit eficacitatea și siguranța acestor agenți anticoagulanți, în condițiile reducerii semnificative a complicațiilor hemoragice comparativ cu anticoagulantele clasice.

Principalele diferențe între heparina nefracționată și *hgmm* în hemodializă sunt:

- *hgmm* au profile farmacologice superioare heparinei standard; timpul lor de înjumătățire plasmatic este aproximativ de două ori mai mare față de al heparinei standard. Astfel, în timp ce heparina nefracționată necesită administrare în bolusuri repetate sau în perfuzie continuă, un singur bolus de *hgmm* este de obicei suficient pentru a menține o anticoagulare eficientă pentru o dializă de 4 ore;
- *hgmm* au efect redus asupra timpului de tromboplastină activată parțial comparativ cu heparina standard; în consecință, riscurile complicațiilor hemoragice și pierderile oculte de sânge sunt mai reduse. Acest aspect este important la pacienții care efectuează dializă de cursă lungă, la care riscul anemiei este mai mare;
- *hgmm* determină inhibiție mai redusă a funcțiilor plachetare comparativ cu heparina, ceea ce ar putea fi o explicație pentru inci-

dența scăzută a complicațiilor hemoragice; timpul de compresiune al fistulei la sfârșitul ședinței de hemodializă este semnificativ mai mic;

- efectul asupra metabolismului lipidic este mai redus; utilizarea *hgmm* atenuează riscul de ateroscleroză accelerată.

Alternative la anticoagularea sistemică

1. dializa fără anticoagulare - este indicată la pacienții cu tulburări de coagulare (deficit de vitamina K etc.), la care studiile existente arată că aceasta nu este necesară. Cu toate acestea, formarea de cheaguri se întâlnește și la acești pacienți, sugerând prezența riscului de coagulare. Se recomandă utilizarea cu precauție a unui agent anticoagulant.

2. anticoagularea regională - în această tehnică, heparina nefracționată este administrată pe linia arterială și neutralizată cu protamină pe linia venoasă (experimental s-a demonstrat că heparinaza, o enzimă care degradează heparina, poate fi utilizată în loc de protamină). De o manieră similară poate fi utilizat ca anticoagulant citratul de sodiu, neutralizat pe linia venoasă cu fluorură de potasiu. Această metodă nu este utilizată pe scară largă datorită monitorizării dificile în ajustarea dozelor anticoagulante.

3. membrane cu heparină inclusă - este o metodă în care se include heparină în structura materialelor de dializă; dificultățile sunt legate de pierderea heparinei în circulație și de toxicitatea agenților de fixare; drept consecință, această metodă are utilizare limitată.

4. prostaciclina - inhibitor potent al agregării plachetare, previne coagularea în circuitele de dializă. Există studii care arată că prostaciclina impune administrare simultană și de heparină. Dintre reacțiile adverse notabile, hipotensiunea sistemică limitează utilizarea acestui agent antiagregant plachetar în hemodializă.

Alți agenți anticoagulanți în studiu sunt inhibitorii sintetici de factor IIa, care au moleculă suficient de mică pentru a trece prin membrana dializorului.

BIBLIOGRAFIE

1. A.Maseri, T. Sanna - "The role of plaque fissures in unstable angina: fact or fiction ?" - European Heart Journal, september 1998, vol. 19, suppl. K
2. A.Planes, Cl. Chastang, N. Vochelle, D. Desmichels, M. Aiach, J. N. Fiessinger - "Comparisson of antithrombotic efficacy and haemorrhagic side-effects of reviparin-sodium versus enoxaparin in patients undergoing total hip replacement surgery" - Blood Coagulation and Fibrinolysis, (4)1, 533-535
3. A.J.Palmer, W. Schramm, B. Kirchhof, R. Bergemann - "Low Molecular Weigf Heparin and Unfractionated Heparin for prevention of Thrombo-embolism in General Surgery: A Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials" - Haemostasis 1997, nr. 27: 65-74
4. Alexander G.G. Turpie - "Pharmacology of the low molecular weigh heparins" - American Heart Journal, June 1998, vol. 135, nr6, part 3, supplement
5. Alexander T. Cohen, Mohamed S. Mohamed, Vijay V. Kakkar - "The clinical Experience of Reviparin in the Prevention of Deep Vein Thrombosis", Drugs of Today 1995, 31 (Suppl. D): 5-9
6. Alexandru Ciocâlțeu (sub redacția) - "Nefrologie", Editura Infomedica, București, 1997
7. Clivarine - product monograph - published by Excerpta Medica, 1997 Elsevier Science Ltd.
8. D. Bergovist, B. Lindgren, T. Matzch - "Comparisson of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low weigh molecular heparin" - British Journal of Surgery 1996, 83, 1548-1552
9. David Green, Jack Hirsh, John Heit, Martin Prins, Bruce Davidson, anthonie W.A. Lensing - "Low Molecular Weigf Heparin: A Critical Analysis of Clinical Trials"- Pharmacological Reviews, 1994, vol. 46, nr.1, 89-108
10. David R. Anderson, Bernie J. O'Brien, Mark N. Levine, Robin Roberts, Philip S. Wells, Jack Hirsh - "Efficacy and Cost of Low Molecular Weigh Heparin Compared with Standard Heparin for Prevention of Deep Vein Thrombosis after Total Hip Arthroplasty" - 1993, Annals of Internal Medicine, vol 119, nr. 11
11. Delia Mut Popescu - "Hematologie Clinică", Editura Medicală, București, 1994
12. Eberhard F. Mammen, Nobuo Sakuragawa, Vijay K. Kakkar - "Seminars in Thrombosis and Hemostasis" - "Fragmin: The New Generation Antithrombotic Agent"- vol. 16, octombrie 1990
13. Elliot M. Antman - "TIMI 11B. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myiocardial infarction: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods" - American Heart Journal, June 1998, vol. 135, nr6, part 3, supplement

14. Enrique Gurfinkel, Jawed Fareed, Elliot Antman, Marc Cohen, Branco Mautner - "Rationale for the Management of Coronary Syndromes with Low Molecular Weight Heparins" - The American Journal of Cardiology, september 10, 1998, vol.82
15. Fernandez F. et al. - "Haemorrhage doses of heparin and other glycosaminoglycans induce a platelet effect" - Thromb Res 1986, 43: 491-495
16. Follea G., Laville M., Pozet N., Dechavanne M. - "pharmacokinetic studies of standard heparin and low molecular weight heparin in patients with chronic renal failure" - Haemostasis 1986, 16: 147-151
17. FRISC study group (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) - "Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease" - The Lancet, vol 347, march 2, 1996: 561-568
18. G. Agnelli, M. Alhenc-Gelas, D. Bergqvist, M.J. Cziraky, B.I. Eriksson, D.A. Lane, M. Monreal, M.T. Nurmohamed, L. Wallentin - "Dalteparin Sodium - A Review of its Pharmacology and Clinical Use in the Prevention and treatment of thromboembolic Disorders" - Drugs, 1996, august: 52(2): 276-305
19. G. Steinbach, C. Bosc, P.L. Caraman, E. Azoulay, L. Olry, P. D'Azemar, J. Chopin - "Utilisation en hemofiltration du CY 216 (Fraxiparine) en bolus intraveineux, chez des patients insuffisants renaux aigus et chroniques, avec et sans risque hemorragique", Nephrologie, nr. 11, 17-21, 1990
20. H. Purcell, K.M. Fox - "Current roles and future possibilities for low molecular weight heparins in unstable angina" - European Heart Journal, september 1998, vol. 19, suppl. K
21. H.R. Ruller, M. Gent, A.S. Gallus, J. Grinsberg, M.H. Prins, R. Baildon (comitetul de redactare al studiului "Columbus") - "Heparina cu greutate moleculară mică în tratamentul pacienților cu tromboembolism venos"
22. Harry Buller - "Tratamentul bolii tromboembolice venoase", Simpozionul Clivarin, noiembrie, 1996
23. James P. Zidar - "Low Molecular Weight Heparins in Coronary Stenting (The ENTICES Trials)" - The American Journal of Cardiology, september 10, 1998, vol.82
24. Jawed Fareed, Walter Jeske, Debra Hoppensteadt, Rana Clarizio, Jeanine M. Walenga - "Low Molecular Weight Heparins: Pharmacologic Profile and Product Differentiation" - The American Journal of Cardiology, september 10, 1998, vol.82
25. J-C Lormeau, M. Sarret - Sanofi, France - Fraxiparine (Nadroparin Calcium), unit 1-6, Current Medical Literature Ltd, Londra, 1997
26. Jeffrey I. Weitz - "Low Molecular Weight Heparins" / The New England Journal of Medicine, september 4, 1997, 688-697
27. Johnson E.A., Kirkwood T.B.L., Stirling Y. - "Four heparin preparations: Anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection" - Thromb. Haemostasis 1976, 35: 586-591
28. K.A.A. Fox, E.M. Antman - "Treatment options in unstable angina: a clinical update" - European Heart Journal, september 1998, vol. 19, suppl. K

29. Karl R. Karsch, Mellitta B. Preisack, Rainer Baildon, Volker Eschenfelder, David Foley, Eulogio J. Garcia, Martin Kaltenbach, Chritoph Meisner, Hans K. Selbmann, Patrick W. Serruys, Man F. shiu, Martin Sujatta, Raoul Bonan on behalf of the REDUCE trial group - "Low Molecular Heparin (Reviparin) in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty - results of a randomized, Double-Blind, Unfractionated Heparin and Placebo-Controlled, Multicenter Trial (REDUCE Trial) - JACC vol. 28, nr. 6, noiembrie 1996: 1437-1443
30. L. Gherasim, E. Apetrei - "Tratamentul cu heparină cu masă moleculară mică în angina instabilă și infarctul miocardic non-Q" în "Actualități în cardiologie", pag 578+579, Editura Medicală AMALTEA, București, 1998
31. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Boïssel JP - "Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis" - BMJ 1992, vol. 305: 913-920
32. Leonida Gherasim (sub redacția) - "Medicină Internă (Bolile cardiovasculare)", Editura Medicală, București, 1996
33. M.B. Preisack, R. Bonan, C. Meisner, V. Eschenfelder, K.R.Karsch on behalf of the REDUCE Study Group - "Incidence, outcome and prediction of early clinical events following percutaneous transluminal coronary angioplasty - A comparison between treatment with reviparin and unfractionated heparin / placebo (results of a substudy of the REDUCE trial)" - European Heart Journal (1998) 19, 1232-1238
34. Manuel Monreal, Antoni Alastrue, Miquel Rull, xavier Mira, Jordi Muxart, Rafael Rosell, Albert Abad - "Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Cancer Patients with Venous Access devices - Prophylaxis with a Low Molecular Weight Heparin (Fragmin)" - Thrombosis and Haemostasis, 1996, vol.75, nr.2, 251-253
35. Marc Cohen - " New Therapies for unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: recent clinical trials" - American Heart Journal, June 1998, vol. 135, nr6, part 3, supplement
36. Marc Cohen, Christine Demers, Enrique P. Gurfinkel, Alexander G.G. Turpie, gregg J. fromell, Shaun Goodman, Anatoly Langer, Robert M. Califf, Ketih A.A. Fox, Jerome Premmereur, frederique Bigonzi for the ESSENCE Study Group - " Low Molecular Weight Heparins in Nn-ST-Segment Elevattion Ischemia: The ESSENCE Trial" - The American Journal of Cardiology, september 10, 1998, vol.82
37. Mardiguian J. - "Manufacturing process of enoxaparin. Structural and pharmacochemical composition of enoxaparin" Enoxaparin symposium proceedings 1987
38. Micaela M. Buckley, Eugene M. Sorkin - "Enoxaparin - A review of its pharmacoloy and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders" - Drugs 44(3): 465-497, 1992
39. Michael J. Kikta, Michael P. Keller, Paul W. Humphrey, Donald Silver - "Can low weigh molecular heparins and heparinoids be safely given to patients with heparin-induced thrombocytopenia syndrome ?" - Surgery, 1993, 114, 705-710

B.C.U. „M. EMINESCU” IAȘI

40. Nurmohamed MT, rosendahl FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbrouke JP - "Low molecular weigh heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis"- Lancet 1992, vol. 340:152-156
41. P. Pouzol, E. Dechelette, C. Jurkovitz, F. Kuentz, B. polack - "L'enoxaparine dans la prevention de la thrombose du circuit extracorporel de dialyse des insuffisants renaux chronique"- La Revue de Medecine Interne Mai-June 1988, 321-324
42. Rosanna Abbate, Anna Maria Gori, Alessandro Farsi, Monica Attanasio, Guglielmina Pepe - "Monitoring of Low Molecular Weigh Heparins in Cardiovascular Disease" - The American Journal of Cardiology, september 10, 1998, vol.82
43. Salzman W., Hirsh J. - "Prevention of venous thrombembolism" - Colman R.W., Hirsh J., Marder V.J., Salzman E.W.(sub redacția) - Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: J B Lippincott, 1987: 1252-1265
44. Sylvia Haas - "Trombembolismul post-externare la pacienții supuși unor intervenții chirurgicale ortopedice" - Simpozionul Clivarin, noiembrie, 1996
45. Thomas B. Wahlberg, Andre Kher - "Low Molecular Weigh Heparin as Thromboprophylaxis in Pregnancy - a retrospective analysis from 14 european clinics" - Haemostasis 1994, nr. 24, pg.:55-56
46. Thomas D.P. - "Prevention of post-operative thrombosis by low molecular weigh heparin in patients undergoing hip replacement"- thromb Haemost 1992, nr. 67: 491-493
47. V.V. Kakkar, A.T. Cohen, R.A. Edmonson, M.J.Phillips, D.J.Cooper, S.K. Das, K.T. Maher, R.M. Sanderson, V.P.Ward, S. Kakkar - "Low molecular weigh versus standard heparin for prevention of venous thrombembolism after major abdominal surgery" - The Lancet, January 1993, pg.:259-265
48. V.V. Kakkar, O. Boeckl, B. Boneu, L. Bordenave, O.A. Brehm, Peter Brucke, S. Coccheri, A.T. Cohen, F. Galland, S. Haas, J. Jarrige, K. Koppenhagen, A. LeQuerrec, E. Parraguette, P. Prandoni, J.D. Roder, M. Roos, C. Ruschemeyer, J.R. Siewert, H. Vinazzer, E. Wenzel - "Efficacy and Safety of a Low Molecular Weigh Heparin and Standard Unfractionated Heparin for Prophylaxis of Postoperative Venous Thrombembolism: European Multicenter Trial" - World Journal of Surgery, 21, 2-9, 1997
49. Valentin Stroescu - "Bazele farmacologice ale practicii medicale", Editura Medicală, București, 1986
50. W. Rutsch, G. Baumann - "Anticoagulation in interventional cardiology: optimizing patient outcome" - European Heart Journal, september 1998, vol. 19, suppl. K
51. Walter Jeske, Blazej Lojewski, Jeanine M. Walenga, Debra Hoppensteadt, Ahmad Ahsan, Jawed Fareed - "Biochemical and Pharmacological Profile of Low Molecular Weigh Heparin (LU 47311, Clivarin)" - Seminars In Thrombosis and Hemostasis, vol. 19, suppl.1, 1993

Firmele Knoll, Sanofi-Synthelabo, Rhône-Poulenc Rorer și Pharmacia & Upjohn au furnizat o mare parte din materialele bibliografice.

650199

25.000 lei